



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/4015 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2013141155, 09.02.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.02.2012

Дата регистрации:
24.08.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.02.2011 US 61/441,251

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2015 Бюл. №
8

(45) Опубликовано: 24.08.2018 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.09.2013

(86) Заявка РСТ:
US 2012/024556 (09.02.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/109491 (16.08.2012)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение
3, ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ГАЛЛАХЕР Михела (US),
ХАБЕРМАН Ребекка (US),
КОХ Мин Тен (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**ДЗЕ ДЖОНС ХОПКИНС
ЮНИВЕРСИТИ (US)**

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2010099735 A1, 22.04.2010. RU
2291860 C2, 20.01.2007. US 2008167291 A1,
10.07.2008. EA 200802380 A1, 30.06.2009. US
20090176740 A1, 09.07.2009. US 2010048634
A1, 25.02.2010. USERY JB et al. "A prospective
evaluation and literature review of
levetiracetam use in patients with brain tumors
and seizures". J Neurooncol. 2010 Sep;99(2):251-
60, (см. прод.)

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к неврологии и психиатрии, и может быть использована для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС), у субъекта, нуждающегося в этом или находящегося в группе риска его возникновения. При этом расстройством ЦНС является вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза AD, посттравматическое

стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. Предложены способы лечения, задержки или замедления прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС), а также уменьшения скорости снижения когнитивных способностей при указанном состоянии, включающие стадию введения указанному субъекту леветирацетама

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 125-250 мг в день. Предложены также фармацевтические композиции для перорального введения один раз в сутки, предназначенные для осуществления способов, содержащие 125-250 мг леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, где леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме, подходящей для пролонгированного

высвобождения. Группа изобретений обеспечивает улучшение или нормализацию когнитивных функций у субъекта с расстройством ЦНС, а также предотвращение или замедление прогрессирования указанного расстройства ЦНС, сопровождающегося когнитивными нарушениями. 6 н. и 1 з.п. ф-лы, 28 ил., 6 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):
реферат, найдено 28.10.2015 из PubMed PMID: 20146087.

R U 2 6 6 5 0 2 1 C 2

R U 2 6 6 5 0 2 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/4015 (2006.01)

(21)(22) Application: **2013141155, 09.02.2012**

(24) Effective date for property rights:
09.02.2012

Registration date:
24.08.2018

Priority:

(30) Convention priority:
09.02.2011 US 61/441,251

(43) Application published: **20.03.2015** Bull. № 8

(45) Date of publication: **24.08.2018** Bull. № 24

(85) Commencement of national phase: **09.09.2013**

(86) PCT application:
US 2012/024556 (09.02.2012)

(87) PCT publication:
WO 2012/109491 (16.08.2012)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**GALLAKHER Mikhela (US),
KHABERMAN Rebekka (US),
KOKH Min Ten (US)**

(73) Proprietor(s):

**DZE DZHONS KHOPKINS YUNIVERSITI
(US)**

(54) METHODS AND COMPOSITIONS FOR IMPROVING COGNITIVE FUNCTIONS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely to neurology and psychiatry, and can be used for treating central nervous system (CNS) disorders with cognitive impairment in a subject in need or at risk thereof. Wherein the CNS disorder is an amnesic mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease (AD), prodromal AD, post traumatic stress disorder (PTSD), schizophrenia, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and cancer-therapy-related cognitive impairment. Methods for treating, delaying or slowing the progression of central nervous system (CNS) disorders with cognitive impairment, as

well as reducing the rate of decline of cognitive function in said condition, comprising the step of administering to said subject a levetiracetam or a pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of 125-250 mg per day. Also provided are pharmaceutical compositions for oral administration once a day for implementing the methods, comprising 125-250 mg of a levetiracetam or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein a levetiracetam or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in a form suitable for sustained release.

EFFECT: group of inventions provides improvement or normalization of cognitive functions in a subject with a CNS disorder, as well as preventing or slowing the

progression of said CNS disorder with cognitive impairment.

7 cl, 28 dwg, 6 tbl, 3 ex

R U 2 6 6 5 0 2 1 C 2

R U 2 6 6 5 0 2 1 C 2

В настоящей заявке испрашивается приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 61/441251, поданной 9 февраля 2011 г, содержание и описание которой во всей своей полноте включены в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

5 Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения расстройств центральной нервной системы (CNS, ЦНС), сопровождающихся когнитивными нарушениями. В частности, настоящее изобретение относится к применению ингибиторов гликопротеина синаптических везикул 2A (SV2A), как отдельно, так и в комбинации с вальпроатом, при лечении расстройств центральной нервной системы (ЦНС), которые
10 сопровождаются когнитивными нарушениями, у пациента, нуждающегося в подобном лечении или находящегося в группе риска развития подобных расстройств, в том числе, без ограничений, при лечении пациентов, имеющих или находящихся в группе риска развития возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (MCI), вызывающего потерю памяти умеренного когнитивного нарушения (aMCI),
15 возрастного ухудшения памяти (AAMI), возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD), слабоумия, болезни Альцгеймера (AD), продромальной фазы болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), шизофрении, бокового амиотрофического склероза и когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией.

20 Уровень техники

Когнитивные способности могут снижаться как нормальное следствие старения организма или как последствие расстройства ЦНС.

Значительная часть пожилого населения испытывает снижение когнитивных способностей, которое превышает снижение когнитивных способностей, характерное
25 для обычного старения. Подобная возрастная потеря когнитивных функций клинически характеризуется прогрессирующей потерей памяти, ухудшением мыслительного процесса, снижением уровня интеллектуальной деятельности и потерей способности связывать слова или понятия. Умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD)
30 или расстройства, выделяемые в сходную клиническую группу, относятся к тем расстройствам, которые связаны с подобным возрастным снижением когнитивных функций. По некоторым оценкам, только в США насчитывается более 16 миллионов людей с AAMI (Barker et al., 1995), а MCI, по оценкам, затрагивает 5,5-7 миллионов людей в США в возрасте старше 65 лет (Plassman et al., 2008).

35 Другие расстройства центральной нервной системы (ЦНС), такие как слабоумие, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз и когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией, также сопровождаются ухудшением когнитивных способностей.

40 Таким образом, существует потребность в эффективном лечении расстройств центральной нервной системы (ЦНС), сопровождающихся когнитивными нарушениями, и в улучшения когнитивных функций у пациентов с диагнозом возрастного когнитивного нарушения, MCI, вызывающего потерю памяти MCI, AAMI, ARCD, слабоумия, AD, продромальной фазы болезни Альцгеймера, PTSD, шизофрении, бокового
45 амиотрофического склероза (ALS), когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией, и аналогичных расстройств центральной нервной системы (ЦНС), сопровождающихся ухудшением когнитивных способностей, или существует потребность в лечении пациентов, находящихся в группе риска развития подобных

нарушений.

Сущность изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения, предлагается способ лечения или улучшения когнитивных функций, способ задержки или замедления прогрессирувания когнитивных нарушений или способ уменьшения скорости снижения когнитивных способностей у субъекта, страдающего от расстройства центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается когнитивными нарушениями, или находящегося в группе риска возникновения подобного расстройства, при этом способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы улучшают или нормализуют когнитивные функции у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы задерживают или замедляют прогрессирувание когнитивных нарушений у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы уменьшают скорость снижения когнитивных функций у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы предотвращают или замедляют прогрессирувание указанного расстройства ЦНС, сопровождающегося когнитивными нарушениями, у указанного субъекта. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы облегчают, снижают интенсивность симптомов или замедляют прогрессирувание одного или нескольких симптомов, связанных с указанным расстройством ЦНС, которое сопровождается когнитивными нарушениями, у указанного субъекта.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой возрастное когнитивное нарушение, такое, как умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD). В одном связанном с данным аспектом варианте осуществления настоящего изобретения MCI представляет собой вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой слабоумие, болезнь Альцгеймера (AD), продромальную фазу болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. В одном связанном с данным аспектом варианте осуществления настоящего изобретения субъектом, страдающим от подобного расстройства ЦНС или когнитивного нарушения, является пациент-человек.

Ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация, которые пригодны для использования в способах и композициях, в соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, включают такие, которые описаны, например, в заявке на патент США 12/580464, международной заявке PCT/US2009/005647, заявке на патент США 61/105847, заявке на патент США 61/152631 и заявке на патент США 61/175536. Тем не менее, в способах и композициях, в соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, может быть использован

любой ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A выбран из группы ингибиторов SV2A, указанных в международных патентных заявках WO2010/144712; WO2010/002869; WO2008/132139; WO2007/065595; WO2006/128693; WO2006/128692; WO2005/054188; WO2004/087658; WO2002/094787; WO2001/062726; патентах США №№ 7465549; 7244747; 5334720; 4696943; 4696942; заявках на патент США с номерами 20090312333; 20090018148; 20080081832; 2006258704; и патентах Великобритании №№ 1039113 и 1309692, или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или полиморфных модификаций. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A выбран из группы, которая включает леветирацетам, бриварацетам и селетрацетам или их производные, или аналоги, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфные модификации. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является леветирацетам или его производное, или его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является бриварацетам или его производное, или его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является селетрацетам или его производное, или его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация.

В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию можно вводить с дозами, как описано, например, в заявке на патент США 12/580464, международной патентной заявке PCT/US2009/005647, заявке на патент США 61/105847, заявке на патент США 61/152631, заявке на патент США 61/175536 и заявке на патент США 61/441251. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,4 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,6 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,04 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,06 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 2,0 до 4,0 мг/кг, или приблизительно от 2,0 до 3,0 мг/кг, или приблизительно от 3,0 до 4,0 мг/кг, или приблизительно от 0,2 до 0,4 мг/кг, или приблизительно от 0,2 до 0,3 мг/кг, или приблизительно от 0,3 до 0,4 мг/кг, или приблизительно 0,001-5 мг/кг, или приблизительно 0,001-0,5 мг/кг, или приблизительно 0,01-0,5 мг/кг.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения, предлагается способ лечения или улучшения когнитивных функций, способ задержки или замедления прогрессирования когнитивного нарушения или способ уменьшения скорости снижения когнитивных способностей у субъекта, страдающего от расстройства центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается когнитивными нарушениями, или находящегося в группе риска возникновения подобного расстройства, при этом способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации в комбинации с вальпроатом, или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых

связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы улучшают или нормализуют когнитивные функции у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы задерживают или замедляют
5 прогрессирующее когнитивных нарушений у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы уменьшают скорость снижения когнитивных функций у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы предотвращают или замедляют
10 прогрессирующее указанное расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, у указанного субъекта. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы облегчают, снижают интенсивность симптомов или замедляют прогрессирующее одного или нескольких симптомов, связанных с указанным расстройством ЦНС, которое сопровождается
15 когнитивными нарушениями, у указанного субъекта.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A и/или вальпроат вводят в дозах, которые являются субтерапевтическими, по сравнению с дозами, при которых указанные соединения являются терапевтически эффективными при введении каждого вещества
20 в отсутствие другого.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой возрастное когнитивное нарушение, такое как умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное ухудшение памяти (ААМ), возрастное
25 снижение когнитивных способностей (ARCD). В одном связанном с данным аспектом варианте осуществления настоящего изобретения MCI представляет собой вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой слабоумие,
30 болезнь Альцгеймера (AD), продромальную фазу болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом, страдающим от подобного когнитивного нарушения, является пациент-человек.

Ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация, которые пригодны для использования в способах и композициях, в соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, включают такие, которые описаны, например, в заявке на патент США 12/580464, международной заявке PCT/US2009/005647, заявке на патент США 61/105847, заявке на патент США
40 61/152631, заявке на патент США 61/175536 и заявке на патент США 61/441251. Тем не менее, в способах и композициях, в соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, может быть использован любой ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A выбран из группы ингибиторов
45 SV2A, указанных в международных патентных заявках WO2010/144712; WO2010/002869; WO2008/132139; WO2007/065595; WO2006/128693; WO2006/128692; WO2005/054188; WO2004/087658; WO2002/094787; WO2001/062726; патентах США №№ 7465549; 7244747; 5334720; 4696943; 4696942; заявках на патент США с номерами 20090312333; 20090018148;

20080081832; 2006258704; и патентах Великобритании №№ 1039113 и 1309692, или из их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или полиморфных модификаций. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A выбран из группы, которая включает леветирацетам, бриварацетам и селетрацетам или их производные, или аналоги, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфные модификации. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является леветирацетам или его производное, или его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является бриварацетам или его производное, или его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является селетрацетам или его производное, или его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация.

В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, который вводят в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, можно вводить с дозами, которые раскрываются, например, в заявке на патент США 12/580464, международной патентной заявке PCT/US2009/005647, заявке на патент США 61/105847, заявке на патент США 61/152631, заявке на патент США 61/175536 и заявке на патент США 61/441251. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, который вводят в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой приблизительно от 0,01 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,001 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,1 мг/кг до 5 мг/кг, или приблизительно от 0,05 мг/кг до 0,5 мг/кг.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения вальпроат или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемая соль, который вводят в комбинации с ингибитором SV2A или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом или полиморфной модификацией, вводят с суточной дозой таким образом, чтобы общее содержание вальпроата в плазме крови субъекта поддерживалось на уровне от 0,5 до 5 мкг/мл.

В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию и вальпроат или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно или последовательно, или в виде одной композиции, или в виде отдельных композиций, находящихся в одной упаковке. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию и вальпроат или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят по различным маршрутам. Используемый здесь термин "комбинация" включает введение любого из указанных препаратов или использование любых путей введения.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения, предлагается фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления

настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A присутствует в количестве 0,07-60 мг, 0,07-350 мг, 25-60 мг, 25-125 мг, 50-250 мг, 5-140 мг, 0,7-180 мг, 125-240 мг, 3-50 мг или 3-60 мг. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A присутствует в количестве 0,05-35 мг.

В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения, предлагается фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанный ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве 0,05-35 мг, 0,07-60 мг, 0,07-350 мг, 25-60 мг, 25-125 мг, 50-250 мг, 5-15 мг, 5-30 мг, 5-140 мг, 0,7-180 мг, 125-240 мг, 3-50 мг или 0,07-50 мг, или 3-60 мг. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения количество ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации составляет меньше чем 350 мг, меньше чем 250 мг, меньше чем 200 мг, меньше чем 150 мг, меньше чем 100 мг, меньше чем 50 мг, меньше чем 35 мг, меньше чем 10 мг, меньше чем 5 мг, меньше чем 1 мг, меньше чем 0,5 мг, меньше чем 0,1 мг, меньше чем 0,07 мг или меньше чем 0,05 мг.

В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения, предлагается способ лечения или улучшения когнитивных функций, способ задержки или замедления прогрессирования когнитивных нарушений или способ уменьшения скорости снижения когнитивных способностей у субъекта, страдающего от расстройства центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается когнитивными нарушениями, или находящегося в группе риска возникновения подобного расстройства, при этом способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы улучшают или нормализуют когнитивные функции у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы задерживают или замедляют прогрессирование когнитивных нарушений у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы уменьшают скорость снижения когнитивных функций у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы предотвращают или замедляют прогрессирование указанного расстройства ЦНС, сопровождающегося когнитивными нарушениями, у указанного субъекта. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы облегчают, снижают интенсивность симптомов или замедляют прогрессирование одного или нескольких симптомов, связанных с указанным расстройством ЦНС, которое сопровождается когнитивными нарушениями, у указанного субъекта.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой возрастное когнитивное нарушение, такое, как умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD). В одном связанном с данным аспектом варианте осуществления настоящего изобретения MCI представляет собой вызывающее

потерю памяти умеренное когнитивное нарушение. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой слабоумие, болезнь Альцгеймера (AD), продромальную фазу болезни Альцгеймера, 5 посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом, страдающим от подобного когнитивного нарушения, является пациент-человек.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват 10 или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой приблизительно от 1 до 2 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,4 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,6 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 2,0 до 3,0 мг/кг, или приблизительно от 3,0 до 4,0 мг/кг, или 15 приблизительно от 2,0 до 4,0 мг/кг, или приблизительно 0,1-5 мг/кг, или приблизительно от 70 до 140 мг, или приблизительно от 7 до 180 мг, или приблизительно 25-180 мг, или приблизительно от 40 до 130 мг, или приблизительно от 140 до 300 мг, или приблизительно от 200 до 300 мг, или приблизительно от 140 до 200 мг, или приблизительно 7-350 мг.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой в соответствии с одним из ежедневных интервалов дозировок, обозначенных как "+", 20 которые приведены в таблице 1 или таблице 2.

В соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения, предлагается способ 25 лечения или улучшения когнитивных функций, способ задержки или замедления прогрессирования когнитивных нарушений или способ уменьшения скорости снижения когнитивных способностей у субъекта, страдающего от расстройства центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается когнитивными нарушениями, или 30 находящегося в группе риска возникновения подобного расстройства, при этом способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы улучшают или нормализуют когнитивные функции у указанного 35 субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы задерживают или замедляют прогрессирование когнитивных нарушений у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы уменьшают скорость снижения когнитивных функций у указанного 40 субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы предотвращают или замедляют прогрессирование указанного расстройства ЦНС, сопровождающегося когнитивными нарушениями, у указанного субъекта. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы облегчают, снижают 45 интенсивность симптомов или замедляют прогрессирование одного или нескольких симптомов, связанных с указанным расстройством ЦНС, которое сопровождается когнитивными нарушениями, у указанного субъекта.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего

изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой возрастное когнитивное нарушение, такое, как умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD). В одном связанном с данным аспектом варианте осуществления настоящего изобретения MCI представляет собой вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой слабоумие, болезнь Альцгеймера (AD), продромальную фазу болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом, страдающим от подобного когнитивного нарушения, является пациент-человек.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,04 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,06 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,2 до 0,4 мг/кг, или приблизительно от 7 до 15 мг, или приблизительно от 0,7 до 180 мг, или приблизительно от 2,5 до 180 мг, или приблизительно от 4,0 до 130 мг, или приблизительно от 14 до 30 мг.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой, по меньшей мере, 0,1 мг; 0,5 мг; 0,75 мг; 1,0 мг; 1,5 мг или 2,0 мг, но не более чем с суточной дозой 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг или 35 мг. В других вариантах осуществления настоящего изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой, по меньшей мере, 0,0015 мг/кг, 0,0075 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,015 мг/кг, 0,02 мг/кг или 0,03 мг/кг, но не больше, чем с суточной дозой 0,5 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,04 мг/кг.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой в соответствии с одним из интервалов ежедневных дозировок, обозначенных как "+", которые перечислены в таблице 3 или таблице 4. Например, бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию можно вводить раз в 12 или 24 часа с суточной дозой 0,1-35 мг, 0,5-35 мг, 0,75-35 мг, 1,0-35 мг, 1,5-35 мг, 2,0-35 мг, 0,1-30 мг, 0,1-25 мг, 0,1-20 мг, 0,1-15 мг, 0,1-10 мг, 0,1-5 мг, 0,1-2,5 мг, 0,0015-0,5 мг/кг, 0,0075-0,5 мг/кг, 0,01-0,5 мг/кг, 0,015-0,5 мг/кг, 0,02-0,5 мг/кг, 0,03-0,5 мг/кг, 0,0015-0,4 мг/кг, 0,0015-0,3 мг/кг, 0,0015-0,2 мг/кг, 0,0015-0,15 мг/кг, 0,0015-0,1 мг/кг, 0,0015-0,05 мг/кг или 0,0015-0,04 мг/кг.

В соответствии с седьмым аспектом настоящего изобретения, предлагается способ лечения или улучшения когнитивных функций, способ задержки или замедления прогрессирования когнитивных нарушений или способ уменьшения скорости снижения когнитивных способностей у субъекта, страдающего от расстройства центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается когнитивными нарушениями, или находящегося в группе риска возникновения подобного расстройства, при этом способ

включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества селетрацетама или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы улучшают или нормализуют когнитивные функции у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы задерживают или замедляют прогрессирование когнитивных нарушений у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы уменьшают скорость снижения когнитивных функций у указанного субъекта. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы предотвращают или замедляют прогрессирование указанного расстройства ЦНС, сопровождающегося когнитивными нарушениями, у указанного субъекта. В других связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы облегчают, снижают интенсивность симптомов или замедляют прогрессирование одного или нескольких симптомов, связанных с указанным расстройством ЦНС, которое сопровождается когнитивными нарушениями, у указанного субъекта.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой возрастное когнитивное нарушение, такое, как умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD). В одном связанном с данным аспектом варианте осуществления настоящего изобретения MCI представляет собой вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение. В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения расстройство ЦНС, сопровождающееся когнитивными нарушениями, представляет собой слабоумие, болезнь Альцгеймера (AD), продромальную фазу болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом, страдающим от подобного когнитивного нарушения, является пациент-человек.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой, по меньшей мере, 0,1 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1,0 мг, 1,5 мг или 2,0 мг, но не более чем с суточной дозой 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг или 35 мг. В других вариантах осуществления настоящего изобретения селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой, по меньшей мере, 0,0015 мг/кг; 0,0075 мг/кг; 0,01 мг/кг; 0,015 мг/кг; 0,02 мг/кг или 0,03 мг/кг, но не больше, чем с суточной дозой 0,5 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,04 мг/кг.

В некоторых связанных с данным аспектом вариантах осуществления настоящего изобретения селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой в соответствии с одним из интервалов ежедневных дозировок, обозначенных как "+", которые перечислены в таблице 5 или таблице 6. Например, селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию можно вводить раз в 12 или 24 часа с суточной дозой 0,1-35 мг, 0,5-35 мг, 0,75-35 мг,

1,0-35 мг, 1,5-35 мг, 2,0-35 мг, 0,1-30 мг, 0,1-25 мг, 0,1-20 мг, 0,1-15 мг, 0,1-10 мг, 0,1-5 мг, 0,1-2,5 мг, 0,0015-0,5 мг/кг, 0,0075-0,5 мг/кг, 0,01-0,5 мг/кг, 0,015-0,5 мг/кг, 0,02-0,5 мг/кг, 0,03-0,5 мг/кг, 0,0015-0,4 мг/кг, 0,0015-0,3 мг/кг, 0,0015-0,2 мг/кг, 0,0015-0,15 мг/кг, 0,0015-0,1 мг/кг, 0,0015-0,05 мг/кг или 0,0015-0,04 мг/кг.

5 Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает повышенную экспрессию мРНК гена, кодирующего SV2A в зубчатой извилине гиппокампа у крыс с возрастными нарушениями (AI), по сравнению с молодыми крысами (Y) и взрослыми крысами без нарушений (AU). Нормированные сигнальные значения набора зондов фирмы Affymetrix GeneChip (ось Y), как мера
10 экспрессии мРНК, представлены для различных крыс в зависимости от показателей обучения, как меры когнитивных нарушений.

На фигуре 2 показано влияние введения леветирацетама на сохранение пространственной памяти у шести крыс с возрастными нарушениями (AI) при
15 проведении теста в водном лабиринте Морриса (MWM). Использовали три условия обработки: введение носителя в качестве контроля, ведение леветирацетама (5 мг/кг/день) и ведение леветирацетама (10 мг/кг/день). AI крыс обучали в течение двух дней подряд и раз в день перед проведением испытаний подвергали однократной обработке. По прошествии 24 часов провели тестирование крыс AI. Время, которое AI крысы, по
20 прошествии 24 часов после обработки в различных условиях и двух дней обучения, проводили, плавая в заданном секторе или в заданной кольцевой зоне при проведении испытаний на сохранение в памяти, использовали в качестве меры сохранения
25 пространственной памяти. Заданный сектор является сектором лабиринта (который представлял собой круглый бассейн), где в процессе подготовки испытаний располагалась площадка для спасения. Заданная кольцевая зона относится к точному
расположению площадки для спасения во время подготовки к проведению испытаний.

На фиг. 3 показано влияние введения леветирацетама на сохранение пространственной памяти у десяти крыс с возрастными нарушениями (AI) в тесте с использованием
радиального восьмирукавного лабиринта (RAM). Использовали шесть условий
30 обработки: введение носителя в качестве контроля, введение леветирацетама (1,25 мг/кг), леветирацетама (2,5 мг/кг), леветирацетама (5 мг/кг), леветирацетама (10 мг/кг) и леветирацетама (20 мг/кг). В задании с использованием RAM применяли одночасовую задержку между презентацией подмножества рукавов (5 рукавов доступны и 3 рукава
заблокированы) и завершением задания на извлечение и перемещение в восьми рукавах (доступно восемь рукавов). За 30-40 мин до проведения испытаний крыс предварительно
35 подвергали однократной обработке с помощью лекарства или контроля. Количество ошибок, сделанных крыс после задержки, использовали в качестве меры сохранения пространственной памяти. Ошибки определялись как случаи, когда крысы заходили в рукав, из которого пища уже была удалена в компоненте испытаний перед задержкой, или когда в сессии после задержки крысы повторно посещали рукав, который они уже
40 посетили. Парные t-тесты используют для сравнения количества ошибок между различными дозами леветирацетама и носителя в виде контроля.

На фиг. 4 показано влияние отдельного введения леветирацетама или вальпроата на сохранение пространственной памяти у десяти крыс с возрастными нарушениями (AI) в тесте с использованием радиального восьмирукавного лабиринта (RAM).

45 На фиг. 5 показано влияние введения леветирацетама или в комбинации с вальпроатом на сохранение пространственной памяти у десяти крыс с возрастными нарушениями (AI) в тесте с использованием радиального восьмирукавного лабиринта (RAM).

На фиг. 6 представлена изоболограмма дозы леветирацетама против дозы вальпроата.

Диагональная прямая линия является линией аддитивности с зафиксированной на каждой оси минимальной эффективной дозой вальпроата и леветирацетама, когда они оценивались по отдельности.

На фиг. 7 приведен план экспериментов по исследованию леветирацетама на людях.

5 На фиг. 8А показана средняя активность левой СА3 аМСІ пациентов, получавших плацебо, и субъектов в подобранной по возрасту контрольной группе, получавших плацебо, во время презентации приманок в качестве раздражителей, которые пациент правильно определил как "похожий".

10 На фиг. 8В показана средняя активности в левой СА3 у аМСІ пациентов, получавших плацебо или леветирацетам (125 мг дважды в день в течение двух недель), во время презентации приманок в качестве раздражителей, которые пациент правильно определил как "похожий".

Фиг. 8С представляет собой таблицу данных, приведенных на фиг. 8А и 8В.

15 На фиг. 9А показана средняя активность в левой энторинальной области коры головного мозга пациентов в подобранной по возрасту контрольной группе, получавших плацебо, и аМСІ пациентов, получавших плацебо, во время презентации приманок в качестве раздражителей, которые пациент правильно определил как "похожий".

20 На фиг. 9В показана средняя активность в левой энторинальной области коры головного мозга тех же аМСІ пациентов, получавших плацебо или леветирацетам (125 мг дважды в день в течение двух недель), во время презентации приманок в качестве раздражителей, которые пациент правильно определил как "похожий".

Фиг. 9С представляет собой таблицу данных, приведенных на фиг. 9А и 9В.

25 На фиг. 10А приведен пример последовательности изображений, которые показывали пациентам в методе 3-альтернативного отбора образцов по заранее установленному критерию, который описан в примере 2.

На фиг. 10В показан пример пары одинаковых изображений ("приманка").

30 На фиг. 11 показана разница между аМСІ (плацебо) пациентов и подобранной по возрасту контрольной группы (плацебо) субъектов при выполнении ими теста 3-альтернативного отбора образцов по заранее установленному критерию, который описан в примере 2. Каждый столбик обозначает пропорцию ответов пациентов (старый, похожий или новый), когда им показывают изображение приманки.

35 На фиг. 12 показана разница между теми же аМСІ пациентами, получавшим плацебо или леветирацетам (125 мг два раза в день в течение двух недель), при выполнении ими теста 3-альтернативного отбора образцов по заранее установленному критерию, который описан в примере 2. Каждый столбик обозначает пропорцию ответов пациентов (старый, похожий или новый), когда им показывают изображение приманки.

Фиг. 13 представляет собой таблицу данных, приведенных на фиг. 11 и 12.

40 На фиг. 14А показана разница между подобранной по возрасту контрольной группой (плацебо) субъектов и аМСІ пациентов, получавших плацебо или леветирацетам (125 мг два раза в день в течение двух недель), при выполнении ими теста Бушке на селективное запоминание - Отсроченное припоминание.

Фиг. 14В представляет собой таблицу данных, приведенных на фиг. 14А.

45 На фиг. 15А показана разница между контрольными (плацебо) субъектами и аМСІ пациентами, получавшими плацебо или леветирацетам (125 мг два раза в день в течение двух недель), при выполнении ими теста визуальной ретенции Бентона.

Фиг. 15В представляет собой таблицу данных, приведенных на фиг. 15А.

На фиг. 16А показана разница между контрольными (плацебо) субъектами и аМСІ пациентами, получавшими плацебо или леветирацетам (125 мг два раза в день в течение

двух недель), при выполнении ими теста по методу вербальных парных ассоциаций - Узнавание.

Фиг. 16В представляет собой таблицу данных, приведенных на фиг. 16А.

На фиг. 17А показана разница между контрольными (плацебо) субъектами и aMCI 5 пациентами, получавшими плацебо или леветирацетам (125 мг два раза в день в течение двух недель), при выполнении ими теста по методу вербальных парных ассоциаций - Отсроченное припоминание.

Фиг. 17В представляет собой таблицу данных, приведенных на фиг. 17А.

Фиг. 18А представляет собой таблицу, поясняющую процесс отбора пациентов для 10 исследования леветирацетама на людях, которое описано в примере 2.

Фиг. 18В представляет собой таблицу, где приведены характеристики пациентов, отобранных для исследования леветирацетама на людях, которое описано в примере 2.

Подробное описание изобретения

Если в настоящем описании не определено иное, научные и технические термины, 15 которые используют в данном описании, имеют значения, которые полностью понятны специалистам в данной области техники. Как правило, номенклатура, которую используют в связи с клеточными и тканевыми культурами и приведенными в настоящем описании методами молекулярной биологии, цитологии и биологии злокачественных 20 опухолей, нейробиологии, нейрохимия, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белка и нуклеиновых кислот, хорошо известны и широко используются в данной области техники.

Способы и методики, которые применяют в настоящем изобретении, как правило, 25 выполняются, если не указано иное, в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники, и в соответствии с тем, как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые приведены и обсуждаются в данном описании. См., например "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W.H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., 30 "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W.H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Применяемые в данном описании химические термины используют в соответствии с их обычным использованием в данной области техники, как например, в "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

35 Все указанные выше и любые другие публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, приведенные в настоящем описании, специально включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае возникновения противоречий приоритет имеет настоящее описание, включая приведенные в нем конкретные определения.

40 Следует понимать, что в данном описании слово "содержать" или его производные, такие как "содержит" или "содержащий", включают указанное целое число (или компоненты) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключают любое другое целое число (или компонент) или группы целых чисел (или компонентов).

45 Формы единственного числа включают множественное число, если из контекста явно не следует иное.

Термин "включающий" используется для обозначения "включающий, но не ограничивающий". "Включающий" и "включающий, но не ограничивающий" используются взаимозаменяемо.

Термин "агент" используется в данном описании для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологических макромолекул (например, нуклеиновые кислоты, антитела, в том числе их части, а также гуманизированные, химерные антитела и антитела человека и моноклональные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углевод) или экстрактов из биологических веществ, таких как бактерии, растения, грибы или клетки или ткани животных (в частности, млекопитающих). Агенты включают, например, агенты, структура которых хорошо известны, а также те, структура которых не известна. Ингибирующая активность подобных агентов по отношению к SV2A может сделать их пригодными в качестве "терапевтических агентов" в способах и композициях настоящего изобретения.

Термины "пациент", "субъект" или "индивид" используются взаимозаменяемо и относятся либо к человеку, либо к животному, отличному от человека. Указанные термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (в том числе крупный рогатый скот, свиньи и т.д.), животные-компаньоны (например, собаки, кошки и т.д.) и грызуны (например, мыши и крысы).

Термины "когнитивные функции" или "когнитивный статус" относятся к любому интеллектуальному процессу высшего порядка или к состоянию головного мозга, соответственно, которые участвуют в процессе обучения и/или памяти, включая, однако этим не ограничиваясь, внимание, сбор информации, обработку информации, рабочую память, кратковременную память, долговременную память, антероградную память, ретроградную память, извлечение памяти, научение реакции различения, принятие решений, контроль за реакцией торможения, смещение внимания, отсроченное научение с подкреплением, реверсивное обучение, темпоральную интеграцию произвольного поведения и проявление интереса к своему окружению и самому себе.

У людей когнитивные функции можно определить, без ограничений, например, по Шкале оценки общего клинического впечатления (шкале CIBIC-plus); Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE); Опроснику для оценки нейропсихиатрического состояния (NPI); шкале клинической оценки деменции (CDR); разработанной в Кембридже компьютеризированной батарее нейропсихологических тестов (CANTAB); Гериатрической шкале клинической оценки компании Sandoz (SCAG); тесту Бушке на селективное запоминание (Buschke и Fuld, 1974); субтесту вербальных парных ассоциаций; субтесту логической памяти; субтесту воспроизведения изображения; шкале памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); тесту визуальной ретенции Бентона; или методу 3-альтернативного отбора образцов по заранее установленному критерию. См. Folstein et al., J. Psychiatric. Res. 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 и Masur et al., 1994.

В системах животных моделей когнитивные функции можно определить различными традиционными способами, известными в данной области техники, в том числе с использованием водного лабиринта Морриса (MWM), кругового лабиринта Барнеса, расположенного на возвышении радиального лабиринта, Т лабиринта или любого другого лабиринта, в которых животные используют пространственную информацию. Для оценки когнитивных функций могут также быть использованы другие тесты, известные в данной области техники, такие как задания на распознавание новых объектов и запахов.

Когнитивные функции можно также определить с использованием таких методов визуализации, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), функциональная

магнитно-резонансная томография (fMRI), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ) или любая другая техника визуализации, которая позволяет оценить функцию мозга. У животных когнитивные функции можно также определить электрофизиологическими методами.

5 Термин "активирование" когнитивных функций относится к воздействию на нарушенные когнитивные функции с тем, чтобы они в большей степени напоминали функции нормального, не имеющего нарушений субъекта. Когнитивные функции могут быть активированы до любой заметной степени, но у людей предпочтительно когнитивные функции активируются в достаточной степени, чтобы в обычной жизни
10 позволить имеющему нарушения субъекту осуществлять повседневную деятельность с тем же уровнем навыков, что и нормальный, не имеющий нарушений субъект.

В некоторых случаях "активирование" когнитивной функции у субъекта, страдающего от возрастного когнитивного нарушения, относится к воздействию на нарушенные когнитивные функции с тем, чтобы они в большей степени напоминали функции
15 нормального, не имеющего нарушений, субъекта того же возраста или функции молодого взрослого человека. Когнитивные функции могут быть активированы до любой заметной степени, но у людей предпочтительно когнитивные функции активируются в достаточной степени, чтобы в обычной жизни позволить имеющему нарушения субъекту осуществлять повседневную деятельность с тем же уровнем
20 навыков, что нормальный, не имеющий нарушений субъект того же возраста или молодой взрослый человек.

Термин "сохранение" когнитивных функций относится к воздействию на нормальные или нарушенные когнитивных функций с тем, чтобы они не ухудшались или не опускались ниже того уровня, который наблюдался у субъекта при первом описании
25 или первом диагнозе, или к воздействию с целью задержать подобное снижение когнитивных функций.

"Улучшение" когнитивных функций включает активирование когнитивных функций и/или сохранение когнитивной функции у субъекта.

Термин "когнитивные нарушения" относится к когнитивным функциям субъекта,
30 которые не столь надежны, как ожидается для нормального, не подверженного нарушениям субъекта. В некоторых случаях когнитивные функции снижаются приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более, по сравнению с когнитивными функциями, ожидаемыми для нормального, не имеющего нарушения субъекта. В некоторых случаях "когнитивные нарушения" у субъектов,
35 страдающих от возрастных когнитивных нарушений, относятся к когнитивным функциям субъекта, которые не столь надежны, как можно было бы ожидать для нормального, не подверженного нарушениям субъекта того же возраста, или не столь надежны как функции молодого взрослого человека (т.е. субъектов со средним показателем для данного возраста при проведении когнитивных тестов).

40 Термин "возрастные когнитивные нарушения" относится к когнитивным нарушениям у пожилых субъектов, когда их когнитивные функции не столь надежны, как можно было бы ожидать для здоровых субъектов того же возраста или как можно было бы ожидать для молодых взрослых субъектов. В некоторых случаях когнитивные функция снижаются приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30%
45 или более, по сравнению с когнитивными функциями, которые можно было бы ожидать для здорового субъекта того же возраста. В некоторых случаях когнитивные функции такие же, как ожидается для здорового субъекта того же возраста, но снижены приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30%, приблизительно

на 50% или более, по сравнению с когнитивными функциями, ожидаемыми для молодого взрослого субъекта. Возрастные нарушения когнитивных функций могут быть связаны с умеренными когнитивными нарушениями (MCI) (в том числе вызывающими потерю памяти умеренными когнитивными нарушениями и не вызывающими потерю памяти умеренными когнитивными нарушениями), с возрастным ухудшением памяти (AAMI) и возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD).

"Когнитивные нарушения", связанные с AD, или относящиеся к AD, или возникающие при AD, относятся к когнитивным функциям субъекта, которые не столь надежным, как можно было бы ожидать для субъектов, у которых не была диагностирована AD, при использовании обычных методов и стандартов.

"Умеренные когнитивные нарушения", или "MCI", относятся к состоянию, которое характеризуется изолированным нарушением памяти, не сопровождаемым другими когнитивными нарушениями, и которое характеризуется относительно нормальными функциональными способностями. Один из критериев для клинической характеристики MCI определяет следующие характеристики: (1) жалобы на память (по сообщениям пациента, информатора или врача), (2) элементарные действия по самообслуживанию (ADL), (3) нормальные общие когнитивные функции, (4) ненормальная память для данного возраста (определяется по оценке более чем в 1,5 стандартных отклонений ниже среднего для данного возраста) и (5) отсутствие показателей слабоумия (определяется в соответствии с руководящими указаниями DSM-IV). Petersen et al., *Srch. Neurol.*, 56: 303-308 (1999); Petersen, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease", Oxford University Press, N.Y. (2003).

Диагностика MCI обычно влечет за собой объективную оценку когнитивных нарушений, которую можно получить при использовании надежных нейропсихологических тестов, в том числе Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), разработанной в Кембридже компьютеризированной батареи нейропсихологических тестов и индивидуальных тестов, таких как тест Рея на слухоречевое заучивание (AVLT), субтест на логическую память по исправленной шкале памяти Векслера (WMS-R) и разработанный в университете Нью-Йорка (NYU) тест на воспроизведение краткого сообщения. См. Folstein et al., *J. Psychiatric. Res.* 12: 189-98 (1975); Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81 (1994); Kluger et al., *J. Geriatric. Psychiatry Neurol.* 12:168-79 (1999).

Термин "возрастное ухудшение памяти (AAMI)" относится к ухудшению памяти вследствие старения. Пациент может считаться страдающим от AAMI если ему или ей не менее 50 лет, и он отвечает всем следующим критериям: а) пациент заметил снижение качества памяти, б) пациент хуже выполняет стандартные тесты на память, по сравнению с молодыми взрослыми людьми, в) исключены все другие очевидные причины снижения памяти, кроме изменений вследствие естественного старения (другими словами, ухудшение памяти не может быть объяснено другими причинами, такими как недавний сердечный приступ или травма головы, депрессия, побочные реакции на лекарства, болезнь Альцгеймера и т.д.).

Термин "возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD)" относится к снижению памяти и когнитивных способностей, которые являются нормальным следствием старения в организме человека (например, Craik & Salthouse, 1992). Это верно также фактически для всех видов млекопитающих. Возрастное снижение когнитивных способностей относится к пожилым людям с объективным ухудшением памяти, по сравнению с их молодыми годами, однако их когнитивные функции нормальны по отношению к их ровесникам (Crook et al., 1986). Соответствующее

возрасту ухудшение памяти, представляет собой менее уничижительный ярлык, который подчеркивает, что указанные изменения вызваны нормальным развитием (Crook, 1993; Larrabee, 1996), не являются патофизиологическими (Smith et al., 1991) и редко развиваются в явную деменцию (Youngjohn & Crook, 1993). В DSM-IV (1994) собраны

5 коды диагностической классификации ARCD.

Болезнь Альцгеймера (AD) характеризуется нарушением памяти на ранней стадии. Позднее симптомы включают помутнение сознания, дезориентацию, спутанность сознания, бихевиоральные изменения, проблемы с речью, и двигательные дефекты. Гистологически БА характеризуется наличием бета-амилоидных бляшек и клубков

10 белка тау.

Сосудистая деменция вызывается инсультами. Симптомы перекрываются с симптомами AD, но без акцента на ухудшение памяти.

Деменция с тельцами Леви характеризуется ненормальными отложениями альфа-синуклеина, которые образуются внутри нейронов в головном мозге. Когнитивные

15 нарушения могут быть похожи на AD, включая нарушения памяти и способности связывать слова или понятия, а также бихевиоральные изменения.

Лобно-височная деменция характеризуется глиозом, потерей нервных клеток, поверхностной спонгиозной дегенерацией в лобной коре и/или передней височной доле и тельцами Пика. Симптомы включают изменения личности и поведения, в том числе

20 снижение навыков общения и способности языкового выражения/восприятия.

Термин "посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD)" относится к тревожному расстройству, которое характеризуется немедленной или отсроченной ответной реакцией на бедственное событие, характеризуется повторным переживанием травмы, психическим оцепенением или уклонением от раздражителей, связанных с

25 травмой, и повышенным возбуждением. Повторное переживание явления включает навязчивые воспоминания, живые воспоминания о травмирующем переживании в прошлом, ночные кошмары и психологическое или физиологическое расстройство в ответ на напоминание о травме. Такие ответные реакции вызывают тревогу и могут оказывать значительное воздействие, как хроническое, так и острое, на качество жизни

30 пациента и физическое и душевное здоровье. PTSD также связано с нарушениями когнитивных функций, и у пожилых людей с PTSD наблюдается большее снижение когнитивных способностей, по сравнению с контрольными пациентами.

Термин "шизофрения" относится к изнурительному хроническому расстройству, которое характеризуется разнообразием психопатологий, в том числе позитивными

35 симптомами, такими как отклоняющиеся от нормы или искаженные ментальные образы (например, галлюцинации, бредовые идеи), негативными симптомами, которые характеризуются снижением мотивации и адаптивного целенаправленного действия (например, ангедонией, эмоциональной тупостью, безволием), и когнитивными нарушениями. Поскольку предполагается, что нарушения в мозге лежат в основе всего

40 разнообразия психопатологий при шизофрении, то доступные в настоящее время антипсихотические препараты в значительной мере неэффективны при лечении когнитивных нарушений у пациентов.

"Боковой амиотрофический склероз", также известный как ALS, относится к прогрессирующему, фатальному, нейродегенеративному заболеванию, которое

45 характеризуется дегградацией клеток переднего рога спинного мозга, нервных клеток в центральной нервной системе, которые контролируют движение произвольно сокращающихся мышц. ALS также характеризуется дегградацией нейронов в энторинальной области коры головного мозга и гиппокампе, нарушениями памяти и

чрезмерным возбуждением нейронов в различных областях мозга, таких как кора головного мозга.

5 Термин "когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией", относится к когнитивному нарушению, развивающемуся у пациентов, которые проходят курс противоопухолевой терапии, такой как химиотерапия и радиотерапия. Цитотоксичность и другие неблагоприятные побочные воздействия на мозг при лечении рака приводят когнитивным нарушениям таких функций как память, способность к обучению и концентрация внимания.

10 Термин "лечение" состояния или пациента относится к мерам, предпринимаемым для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, однако этим не ограничиваясь, улучшение когнитивной функции, отсрочку или замедление прогрессирования когнитивных нарушений, уменьшение скорости снижения когнитивных функций, предотвращение или замедление прогрессирования заболевания или расстройства, или облегчение, снижения интенсивности симптомов или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС), которые сопровождаются когнитивными нарушениями, такими как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение, слабоумие, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза болезни Альцгеймера, PTSD, шизофрения, боковой амиотрофическим склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. Лечение возрастного когнитивного нарушения дополнительно включает замедление преобразования возрастного когнитивного нарушения (включая, однако этим не ограничиваясь, MCI, 20 ARCD и AAMI) в слабоумие (в частности, AD).

Термин "лечение когнитивных нарушений" относится к мерам, предпринимаемым для улучшения когнитивных функций у пациента с когнитивными нарушениями, так что выполнение пациентом одного или нескольких когнитивных тестов в заметной степени улучшается или же предотвращается дальнейшее снижение когнитивных функций. Предпочтительно когнитивная функция пациента после лечения когнитивных 30 нарушений больше напоминает функцию здорового, не подверженного нарушениям субъекта. Лечение когнитивных нарушений у людей может в заметной степени улучшить когнитивные функции, однако предпочтительно улучшает их в достаточной степени, чтобы в обычной жизни позволить имеющему нарушения пациенту осуществлять повседневную деятельность с тем же уровнем навыков, что и здоровый, не имеющий 35 нарушений субъект. В некоторых случаях термин "лечение когнитивных нарушений" относится к мерам, предпринимаемым для улучшения когнитивных функций у пациента с когнитивными нарушениями, так что выполнение пациентом одного или нескольких когнитивных тестов в заметной степени улучшается или же предотвращается дальнейшее снижение когнитивных функций. Предпочтительно когнитивная функция пациента после лечения когнитивных нарушений больше напоминает функцию здорового, не подверженного нарушениям субъекта. В некоторых случаях термин "лечение когнитивных нарушений" у пациента, подверженного возрастным когнитивным нарушениям, относится к мерам, предпринимаемым для улучшения когнитивных функций у пациента с когнитивными нарушениями, так что когнитивная функция 40 пациента после лечения когнитивных нарушений больше напоминает функцию здорового, не подверженного нарушениям субъекта или функцию молодого взрослого субъекта. В некоторых случаях термин "лечение когнитивных нарушений" у пациента

относится к мерам, предпринимаемым для того, чтобы отсрочить или замедлить прогрессирование когнитивных нарушений у пациента с когнитивными нарушениями. В некоторых случаях термин "лечение когнитивных нарушений" у пациента относится к мерам, предпринимаемым для того, чтобы уменьшить темпы снижения когнитивных функций у пациента с когнитивными нарушениями.

"Назначение" или "введение" вещества, соединения или средства в организм пациента можно осуществить, используя один из множества способов, известных специалистам из данной области техники. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутрикжно, внутримышечно, внутривенно, подкожно, через глаза, сублингвально, перорально (путем глотания), интраназально (путем ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, например, через каналы кожи). Соединение или агент, соответственно, можно также вводить с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других приспособлений, например, с помощью пластырей и упаковок с помповым дозирующим устройством, или же в виде составов, которые обеспечивают длительное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение можно также осуществлять, например, один раз, множество раз и/или в течение определенного периода или в течение более длительных периодов времени. В соответствии с некоторыми аспектами настоящего изобретения, введение включает как прямое введение, в том числе самостоятельное введение, так и косвенное введение, включая само действие по назначению лекарственного средства. Например, в настоящем описании врач, который предписывает пациенту самостоятельное введение лекарственного средства, или предписывает пациенту введение лекарственного средства другим человеком, и/или предоставляет пациенту рецепт на лекарственное средство, назначает введение лекарственного средства пациенту.

Подходящие способы введения вещества, соединения или средства в организм пациента также будут зависеть, например, от возраста субъекта, от того, активен или неактивен субъект во время приема лекарственного средства, имеет ли субъект когнитивные нарушения во время введения, а также будут зависеть от степени нарушения и от химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение или агент вводят перорально, например, вводят субъекту путем проглатывания, или внутривенно, в частности, вводят субъекту в виде инъекций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимое перорально соединение или агент представляет собой состав для пролонгированного высвобождения или состав для медленного высвобождения, или же лекарственное средство вводится с использованием устройства, предназначенного для подобного медленного или пролонгированного высвобождения.

В данном описании введение ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации и вальпроата или его аналога, производного или его фармацевтически приемлемой соли "в сочетании" или "совместно" включает одновременное введение и/или введение в разное время, например, последовательное введение. Оно также включает введение в виде одного препарата или в виде отдельных составов, находящихся в одной упаковке.

Термин "одновременное введение" в настоящем описании означает, что ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию и вальпроат или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят с временным интервалом не более чем приблизительно 15

минут, а в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, с интервалом не более чем приблизительно 10 минут. В том случае, когда лекарственные средства вводят одновременно, ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация и вальпроат или его аналог, производное
5 или его фармацевтически приемлемая соль могут содержаться в той же единице дозирования (например, в стандартной лекарственной форме, содержащей как ингибитор SV2A, так и вальпроат), или в виде дискретных доз (например, ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация содержится в одной лекарственной форме, а вальпроат или его аналог, производное
10 или его фармацевтически приемлемая соль содержатся в другой лекарственной форме).

Термин "последовательное введение" в настоящем описании означает, что ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию и вальпроат или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят с временным интервалом больше, чем приблизительно 15
15 минут, а в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, с интервалом больше, чем приблизительно один час или вплоть до 12 часов. В первую очередь можно вводить либо ингибитор SV2A, либо вальпроат. При последовательном введении ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация и вальпроат или его аналог, производное или его
20 фармацевтически приемлемая соль могут содержаться в дискретных дозированных формах, необязательно находящихся в одном контейнере или упаковке.

"Терапевтически эффективное количество" лекарственного средства или агента представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении субъекту оказывает предполагаемое терапевтическое воздействие, например,
25 улучшает когнитивные функции или откладывает или замедляет прогрессирование когнитивных нарушений или уменьшает скорость снижения когнитивных функций у пациента, например, у пациента с расстройством ЦНС, сопровождающемся когнитивными нарушениями. Полный терапевтический эффект не обязательно достигается путем введения одной дозы, и может быть достигнут только после введения
30 серии доз. Так, терапевтически эффективное количество может быть введено в один или несколько приемов. Точное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от размера субъекта, состояния здоровья и возраста, характера и степени тяжести когнитивного нарушения, а также от терапии или комбинации терапевтических методов, выбранных для введения, и от способа введения. Специалист
35 может легко определить эффективное количество для конкретной ситуации путем проведения обычных экспериментов.

"Субтерапевтическое количество" означает количество вводимого агента или соединения по настоящему изобретению, которое меньше, чем терапевтическое количество, т.е. меньше, чем количество обычно используемое в том случае, когда
40 указанный агент или указанное соединение вводят отдельно (т.е. самостоятельно и в отсутствие других терапевтических средств или соединений) для лечения расстройств, связанных нарушением когнитивных функций.

Термин "аналог" в настоящем описании относится к соединению, которое функционально напоминает другое химическое вещество, но не идентично с ним по
45 химической структуре. Например, аналог в достаточной степени похож на основное или родительское соединение, так что он может заменить основное соединение в терапевтических применениях, несмотря на незначительные структурные различия.

Термин "производное" в настоящем описании обозначает химическую модификацию

соединения. Химические модификации соединения могут включать, например, замещение атома водорода алкилом, ацилом или аминогруппой. Возможны также многие другие модификации.

5 Термин "пролекарство" является признанным в данной области техники и охватывает соединения или агенты, которые в физиологических условиях превращаются в ингибитор SV2A или вальпроат. Общий способ получения пролекарства заключается в выборе химических функциональных групп, которые гидролизуются или подвергаются
10 метаболизму в физиологических условиях с образованием требуемого соединения или агента. В других вариантах осуществления настоящего изобретения пролекарство превращается в ингибитор SV2A или вальпроат за счет ферментативной активности животного-хозяина.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" в настоящем описании обозначает агент или соединение по изобретению, которое является терапевтически активной, нетоксичной
15 солью указанных соединений с основанием и кислотой. Кислотно-аддитивная солевая форма соединения, которое существует в свободной форме в виде основания, может быть получена путем обработки указанной формы в виде свободного основания соответствующей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, галогеноводородная кислота, такая как хлористоводородная или бромистоводородная
20 кислота, серная, азотная, фосфорная кислота и т.п.; или органическая кислота, такая как, например, уксусная, гидроксидуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламная, салициловая, п-аминосалициловая, памовая кислота и т.п. См., например, WO 01/062726.

25 Описание способов настоящего изобретения

Способы данного изобретения включают введение ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли. Способы данного изобретения включают также
30 введение ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с введением вальпроата или его фармацевтически приемлемой соли. Агенты, или соединения ингибитора SV2A, или вальпроат и их фармацевтически приемлемые соли включают также гидраты, сольваты, полиморфные модификации и пролекарства указанных агентов, соединений и солей.

Методы оценки когнитивных нарушений

35 Животные модели являются важным ресурсом для разработки и оценки методов лечения расстройств ЦНС, сопровождающихся когнитивными нарушениями. Признаки, характеризующие когнитивные нарушения в животных моделях, обычно распространяются на когнитивные нарушения у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в подобной животной модели сможет прогнозировать эффективность для людей. Степень когнитивных нарушений в животной модели для расстройства
40 ЦНС, а также эффективность способа лечения для указанного расстройства ЦНС могут быть проверены и подтверждены с использованием различных когнитивных тестов.

Поведенческие задачи, которые осуществляют в радиальном лабиринте (RAM), является одним из примеров когнитивных теста, в частности, являются примером тестирования пространственной памяти (Chappell et al. *Neuropharmacology* 37: 481-487,
45 1998). Устройство RAM состоит, в частности, из восьми отстоящих друг от друга на одинаковом расстоянии рукавов. Рукава лабиринта простираются от каждой грани многогранника в центре платформы. Камера с пищей располагается на отдаленном от центра конце каждого рукава. Пища используется в качестве награды. Могут быть

установлены преграды с тем, чтобы предотвратить попадание в любой из рукавов. Также могут быть установлены многочисленные дополнительные сигналы лабиринта, которые окружают устройство. После проведения этапов приучения и подготовки пространственную память субъектов можно протестировать в RAM в условиях использования контрольного соединения или испытуемого соединения. В качестве части теста, до проведения испытаний субъектов предварительно подвергают обработке носителем в качестве контрольного соединения или одним из диапазонов доз испытуемого соединения. В начале каждого испытания часть рукавов восьмирукавного лабиринта блокируется. Субъектам позволяют получить еду из незаблокированных рукавов, доступ к которым разрешен в течение данной начальной "информационной фазы" исследования. Субъектов затем удаляют из лабиринта на период задержки (например, задержка может составлять 60 сек, 15 мин, один час, два часа, шесть часов, 24 час и более) между информационной фазой и последующим "тестом на сохранение в памяти", в течение которого барьеры из лабиринта удаляют, предоставляя, таким образом, доступ ко всем восьми рукавам. По истечении периода задержки, субъектов помещают обратно на центральную платформу (преграды к ранее заблокированным рукавам удаляют) и позволяют им получить оставшиеся награды в виде пищи во время данной фазы проверки сохранения в памяти при проведении испытаний. Идентичность и конфигурация заблокированных рукавов меняется в зависимости от испытаний. Отслеживают количество "ошибок", которые субъекты делают во время теста на сохранение в памяти, как одной из фаз проведения испытаний. Ошибка возникает при проведении испытаний в том случае, когда субъекты заходят в рукав, из которого пища уже была получена при проведении компонента испытаний перед задержкой, или если субъект в сессии после задержки повторно посещает рукав, который он уже посетил. Меньшее количество ошибок будет означать лучшую пространственную память. Количество ошибок, сделанных тестируемым субъектом при различных режимах обработки испытуемым соединением затем можно сравнить с эффективностью тестируемого соединения при лечении расстройств ЦНС, сопровождающихся когнитивными нарушениями.

Другой когнитивный тест, который может использоваться для оценки воздействия тестируемого соединения на когнитивное нарушение в животной модели расстройства ЦНС, является водный лабиринт Морриса. Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новым набором картинок, размещенных рядом с лабиринтом. Подготовительная методика для водного лабиринта может основываться на модифицированном задании для водного лабиринта, выполнение которого, как было показано, зависит от гиппокампа (de Hoz et al., Eur. J. Neurosci., 22:745-54, 2005; Steele and Morris, Hippocampus 9:118-36, 1999). Субъекта обучают находить спасение на подводной платформе, скрытой под поверхностью бассейна. Во время подготовительных попыток, субъекта выпускают в лабиринт (бассейн) из случайных стартовых позиций по всему периметру бассейна. Исходное положение изменяется от попытки к попытке. Если субъект не находит выхода на платформу в течение определенного срока, экспериментатор направляет и помещает субъекта на платформу, чтобы "научить" его расположению платформы. После периода задержки, который следует за последней тренировочной попыткой, задают испытание на сохранение в памяти при отсутствии платформы для спасения с тем, чтобы оценить пространственную память. Уровни предпочтения субъектом для расположения платформы для спасения (в данный момент отсутствующей), которое определяют, например, по времени, проведенном в данном участке, или по числу пересечений данного участка мышью, указывает на лучшую

пространственную память, т.е. указывает на вылечивание когнитивных нарушений. Затем можно сравнить предпочтение в расположении платформы для спасения при различных условиях проведения обработки, с целью определения эффективности тестируемого соединения при лечении расстройств ЦНС, сопровождающихся когнитивными нарушениями.

В данной области известны различные тесты для оценки когнитивных функций у людей, например, и без ограничений, шкала оценки общего клинического впечатления (шкала CIBIC-plus); Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE); Опросник для оценки нейропсихиатрического состояния (NPI); шкала клинической оценки деменции (CDR); разработанная в Кембридже компьютеризированная батарея нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрическая шкала клинической оценки компании Sandoz (SCAG), тест Бушке на селективное запоминание (Buschke и Fuld, 1974); субтест вербальных парных ассоциаций; субтест логической памяти; субтест воспроизведения изображения по шкале памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); или тест визуальной ретенции Бентона. См. Folstein et al., J. Psychiatric. Res. 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 и Masur et al., 1994. Другим примером когнитивного теста для людей является задание по 3-альтернативному отбору образцов по заранее установленному критерию. В указанном тесте, субъектам показывают цветные фотографии обычных объектов, состоящих из смеси трех типов пар изображений: похожие пары идентичные пары и не связанные монтажные пленки. Вторые пары аналогичных объектов называют "приманкой". Указанные пары изображений полностью рандомизуют и их презентуют индивидуально в виде серии изображений. Субъектов инструктируют провести оценку, являются ли увиденные ими объекты новыми, старыми или аналогичными. Ответ "похожий" на презентируемые приманки-раздражители свидетельствуют об успешном извлечении памяти субъектом. Напротив, указание на стимулирующую приманку как "старый" или "новый" означает, что правильное извлечение памяти не происходит.

Помимо оценки когнитивных функций, прогрессирование возрастных когнитивных нарушений и деменции, а также превращение возрастных когнитивных нарушений в слабоумие можно контролировать путем оценки суррогатных изменений в головном мозге субъекта. Суррогатные изменения включают, без ограничений, изменения регионального объема мозга, перфорантный путь дегенерации и изменения, наблюдаемые в функции мозга с помощью fMRI в состоянии покоя (R-fMRI), и позитронно-эмиссионная томографии с использованием радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы (EDG-PET). Примеры региональных объемов мозга, которые пригодны для мониторинга прогрессирования возрастных когнитивных нарушений и слабоумия, включают уменьшение объема гиппокампа и уменьшение объема или толщины энторинальной области коры. Указанные объемы можно измерить у субъекта, например, с помощью MRI. Aisen et al., Alzheimer's & Dementia 6:239-246 (2010). Было показано, что перфорантный путь дегенерации, как и снижение когнитивной функции, связан с возрастом. Например, пожилые люди с большим количеством перфорантных путей дегенерации, как правило, хуже выполняют гиппокамп-зависимые тесты на эффективность памяти. Перфорантный путь дегенерации можно контролировать у субъектов с помощью диффузионно-тензорной томографии (DTI) сверхвысокого разрешения. Yassa et al., PNAS 107:12687-12691 (2010). fMRI в состоянии покоя (R-fMRI) включает визуализацию мозга во время отдыха и запись спонтанных низкочастотных (<0,1 Гц) изменений fMRI сигнала с большой амплитудой, которые коррелируют с

функционально связанными областями. Зависимую от источника функциональную связанность, независимый компонентный анализ и/или анализ диапазона частот сигналов используют, чтобы выявить функциональные связи между областями мозга, в частности теми областями мозга, связанность которых усиливается или ослабляется с возрастом, а также степень когнитивных нарушений и/или слабоумия. FDG-PET использует усвоение фтордезоксиглюкозы (FDG) как меру региональной метаболической активности в головном мозге. Было показано, что снижение усвоения FDG в таких местах как кора задней части поясной извилины, височно-теменная кора и предлобная ассоциативная зона коры головного мозга связаны со степенью когнитивных нарушений и деменции. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010), Herholz et al., *NeuroImage* 17:302-316 (2002).

Возрастные когнитивные нарушения

В настоящем изобретении предлагаются способы и композиции для лечения возрастных когнитивных нарушений или риска их развития, в которых используют ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, как отдельно, так и в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает улучшение когнитивных функций у пациентов с возрастными когнитивными нарушениями. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает замедление или отсрочку прогрессирования возрастных когнитивных нарушений. В некоторых вариантах настоящего изобретения лечение включает уменьшение скорости снижения когнитивных функций, связанных с возрастными когнитивными нарушениями. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования возрастных когнитивных нарушений. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает облегчение, ослабление интенсивности симптомов или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, связанных с возрастными когнитивными нарушениями. В некоторых вариантах настоящего изобретения лечение возрастных когнитивных нарушений включает замедление превращения возрастного когнитивного нарушения (включая, однако этим не ограничиваясь, MCI, ARCD и AAMI) в слабоумие (например, AD). Указанные способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических условиях при лечении возрастных когнитивных нарушений в таких случаях, как MCI, ARCD и AAMI, или в случае риска их развития. Доза композиции и интервал дозирования, которые используют в способе по изобретению, как указано в настоящем описании, безопасны и эффективны в указанных приложениях.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта, подлежащего лечению с использованием способов и композиций по настоящему изобретению, отмечается возрастное когнитивное нарушение, или он подвержен риску развития подобного нарушения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, связанное с возрастом когнитивное нарушение включает, без ограничений, возрастное ухудшение памяти (AAMI), умеренное когнитивное нарушение (MCI) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD).

Животные модели являются важным ресурсом для разработки и оценки методов лечения подобных возрастных когнитивных нарушений. Признаки, характеризующие возрастные когнитивные нарушения в животных моделях, обычно распространяются на возрастные когнитивные нарушения у людей. Таким образом, ожидается, что

эффективность в подобных животных моделях сможет прогнозировать эффективность для людей.

В данной области известны различные животные модели возрастных когнитивных нарушений. Например, обширные исследования поведенческих свойств выявили естественную форму когнитивных нарушений у беспородных пожилых крыс генетической линии Лонг-Эванс (Charles River Laboratories; Gallagher et al., Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993)). При проведении поведенческой оценки в водном лабиринте Морриса (MWM) крысы узнают и запоминают расположение платформы для спасения, руководствуясь конфигурацией пространственных подсказок, окружающих лабиринт. Когнитивная основа выполнения испытаний проверяется в пробных испытаниях путем определения перемещения животного в пространстве в поисках расположения платформы для спасения. У пожилых крыс в используемой для проведения исследования популяции не возникают трудности доплыть до видимой платформы, однако возрастные нарушения обнаруживаются в том случае, когда платформа замаскирована и требуется использовать пространственную информацию. Способность выполнить задачу у отдельных пожилых крыс в модели беспородных крыс генетической линии Лонг-Эванс значительно варьируется. Например, часть указанных крыс выполняет задание наравне с молодыми взрослыми особями. Однако приблизительно 40-50% крыс выпадают за пределы диапазона способностей молодых особей. Указанная вариабельность среди пожилых крыс отражает надежные индивидуальные различия. Таким образом, среди пожилой популяции некоторые животные имеют когнитивные нарушения, и их обозначают как имеющие возрастные нарушения (AI), а другие животных не имеют нарушений, и их обозначают как не имеющие возрастных нарушений (AU). См., например, Colombo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14195-14199, (1997); Gallagher and Burwell, Neurobiol. Aging 10: 5 691-708, (1989); Gallagher et al., Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993); Rapp and Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 9926-9930, (1996); Nicolle et al., Neuroscience 74: 741-756, (1996); Nicolle et al., J. Neurosci. 19: 9604-9610, (1999); международная патентная публикация WO 2007/019312 и международная патентная публикация WO 2004/048551. Подобная животная модель возрастных когнитивных нарушений может быть использована для анализа эффективности способов и композиций по настоящему изобретению при лечении возрастных когнитивных нарушений.

Эффективность способов и композиций по настоящему изобретению при лечении возрастных когнитивных нарушений можно оценить с помощью различных когнитивных тестов, включая водный лабиринт Морриса и описанный выше радиальный рукавный лабиринт.

Слабоумие

В настоящем изобретении предлагаются также способы и композиции для лечения слабоумия с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, самостоятельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает улучшение когнитивных функций у пациентов с деменцией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает замедление или отсрочку прогрессирования деменции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает уменьшение скорости снижения когнитивных функций, вызванных деменцией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает предупреждение или замедление прогрессирования слабоумия. В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения лечение включает облегчение, ослабление интенсивности симптомов или замедления развития одного или нескольких симптомов, вызванных деменцией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подлежащим лечению симптом является когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения слабоумием является болезнь Альцгеймера (AD), сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви или лобно-височная деменция. Указанные способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических условиях при лечении слабоумия. Доза композиции и интервал дозирования, которые используют в способе по изобретению, как указано в настоящем описании, безопасны и эффективны в указанных приложениях.

Животные модели являются важным ресурсом для разработки и оценки методов лечения слабоумия. Признаки, характеризующие деменцию в животных моделях, обычно распространяются на слабоумие у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в подобных животных моделях сможет прогнозировать эффективность для людей. В данной области техники известны различные животные модели, такие как PDAPP, Tg2576, APP23, TgCRND8, J20, hPS2 Tg и APP + PS1 трансгенных мышей. Sankaranarayanan, Curr. Top. Medicinal Chem. 6: 609-627, 2006; Kobayashi et al., Genes Brain Behav. 4: 173-196. 2005; Ashe and Zahns, Neuron. 66: 631-45, 2010. Подобные животные модели деменции могут быть использованы для анализа эффективности способов и композиций по настоящему изобретению при лечении слабоумия.

Эффективность способов и композиций настоящего изобретения при лечении слабоумия или когнитивных нарушений, вызванных слабоумием, могут быть оценены в животных моделях деменции, а также у пациентов-людей, страдающих от слабоумия, с использованием, как описано выше, различных когнитивных тестов, известных из области техники.

Посттравматическое стрессовое расстройство

В настоящем изобретении предлагаются также способы и композиции для лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD) с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает улучшение когнитивных функций у пациентов с PTSD. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает замедление или отсрочку прогрессирования PTSD. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает уменьшение скорости снижения когнитивных функций, связанных с PTSD. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования PTSD. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает облегчение, снижение интенсивности симптомов или замедление развития одного или нескольких симптомов, связанных с PTSD. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подлежащим лечению симптом является когнитивное нарушение. Указанные способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических условиях при лечении PTSD. Доза композиции и интервал дозирования, которые используют в способе по настоящему изобретению, как указано в данном описании, безопасны и эффективны в указанных приложениях.

У пациентов с PTSD (и в меньшей степени у пациентов с травмой без PTSD) гиппокамп имеет меньший объем (Woon et al., Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych. 34, 1181-

1188; Wang et al., Arch. Gen. Psychiatry 67:296-303, 2010). PTSD также связано с нарушением когнитивных функций. У людей старшего возраста с PTSD наблюдается большее снижение когнитивных функций, по сравнению с контрольными пациентами (Yehuda et al., Bio. Psych. 60: 714-721, 2006), и у них с большей вероятностью развивается слабоумие (Yaffe et al., Arch. Gen. Psych. 67: 608-613, 2010).

Животные модели являются важным ресурсом для разработки и оценки методов лечения PTSD. Признаки, характеризующие PTSD в животных моделях, как правило, распространяются на PTSD у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в подобных животных моделях сможет прогнозировать эффективность для людей. В данной области техники известны различные животные модели PTSD.

Одной крысиной моделью PTSD является зависимое от времени возбуждение (TDS). TDS включает воздействие на животное вызывающим сильный стресс событием с последующим воздействием ситуативным указателем на предыдущий стресс. Ниже приведен пример TDS. Крыс помещают в устройство для фиксации лап, а затем помещают в плавательный бассейн и заставляют плавать в течение определенного периода времени, например, в течение 20 мин. После этого каждую крысу немедленно подвергают воздействию газообразного анестетика до тех, пока они не потеряют сознание, и, наконец, высушивают. Животных оставляют в покое на несколько дней, например, на одну неделю. Затем крыс подвергается сессии "повторного стресса", которая включает действие вызывающего начальной стресс фактора, например, сессию плавания в плавательном бассейне (Liberzon et al., Psychoneuroendocrinology 22: 443-453, 1997; Harvery et al., Psychopharmacology 175:494-502, 2004). TDS приводит к усилению акустической реакция испуга (ASR) у крыс, сопоставимой с ненормальной акустической реакцией испуга, которая является известным симптомом PTSD (Khan and Liberzon, Psychopharmacology 172: 225-229, 2004). Подобные животные модели PTSD могут быть использованы для анализа эффективности способов и композиций по настоящему изобретению при лечении PTSD.

Как указано выше, эффективность способов и композиций настоящего изобретения при лечении PTSD или когнитивных нарушений, связанных с PTSD, можно оценить на животных моделях PTSD, а также у людей с PTSD, используя различные когнитивные тесты, известные из данной области техники

Шизофрения

В настоящем изобретении предлагаются также способы и композиции для лечения шизофрении с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает улучшение когнитивных функций у пациентов с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает замедление или отсрочку прогрессирования шизофрении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает уменьшение скорости снижения когнитивных функций, связанных с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования шизофрении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает облегчение, снижение интенсивности симптомов или замедление развития одного или нескольких симптомов, связанных с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подлежащим лечению симптом является когнитивное нарушение. Указанные способы и композиции могут быть использованы

для пациентов-людей в клинических условиях при лечении шизофрении. Доза композиции и интервал дозирования, которые используют в способе по настоящему изобретению, как указано в данном описании, безопасны и эффективны в указанных приложениях.

Когнитивные нарушения также связаны с шизофренией. Они предшествуют началу психоза и имеются у не пораженных болезнью близких родственников. Связанные с шизофренией когнитивные нарушения являются хорошим прогностическим фактором функционального исхода болезни и являются ключевым признаком расстройства. Когнитивные признаки при шизофрении отражают дисфункцию в цепях лобной доли коры и гиппокампа. У пациентов с шизофренией наблюдаются также патологии гиппокампа, такие как сокращение объема гиппокампа, сокращение размеров нейронов и их неадекватная гиперактивность. У больных шизофренией также был документально установлен дисбаланс возбуждения и торможения в данных областях мозга, что заставляет предположить, что лекарственные средства, нацеленные на механизмы торможения, могут иметь терапевтическое значение. См., например, Guidotti et al., *Psychopharmacology* 180: 191-205, 2005; Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag.* 183:187-194, 2010; Wood et al., *NeuroImage* 52:62-63, 2010; Vinkers et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* 19:1217-1233, 2009; Young et al., *Pharmacol. Ther.* 122:150-202, 2009.

Животные модели являются важным ресурсом для разработки и оценки методов лечения шизофрении. Признаки, характеризующие шизофрению в животных моделях, как правило, распространяются на шизофрению у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в подобных животных моделях сможет прогнозировать эффективность для людей. Из данной области техники известны различные животные модели шизофрении.

Одной животной моделью шизофрении является длительная обработка метионином. У подвергнутых обработке метионином мышей наблюдается недостаточная экспрессия GAD67 в лобной доле и гиппокампе, аналогичная той, которая обнаружена в мозге пациентов, страдавших от шизофрении, после их смерти. Подвергнутые обработке метионином мыши также показывают преимпульсное ингибирование испуга и дефицит социального взаимодействия (Tremolizzo et al., *PNAS*, 99: 17095-17100, 2002). Другой животной моделью шизофрении является обработка крыс метилоксиметанолацетатом (МАО). Беременным самкам крыс вводили МАО (20 мг/кг, внутривентрикулярно) на 17-й гестационный день. Обработка с помощью МАО в итоге вызывает у потомства приводящий к развитию патологии процесс, результатом которого является шизофреноподобный фенотип, в том числе анатомические изменения, поведенческие нарушения и измененная обработка информации нейронами. Более конкретно, у крыс, подвергнутых обработке с помощью МАО, наблюдается уменьшение плотности парвальбумин-позитивных GABA-эргических интернейронов в частях префронтальной коры и гиппокампа. В поведенческих тестах у крыс, подвергнутых обработке с помощью МАО, наблюдается уменьшение латентного торможения. Латентное торможение представляет собой поведенческий феномен, при котором наблюдается снижение научения раздражителю, предварительно использованного для оказания воздействия, с любыми последствиями. Подобная тенденция игнорировать ранее использованный мягкий раздражитель и снижать формирование ассоциаций с подобным раздражителем, как полагают, направлена на то, чтобы предотвратить сенсорную перегрузку. Низкое латентное торможение свидетельствует о психозе. Латентное торможение может быть протестировано на крысах следующим образом. Крыс разделяют на две группы. Одну группу в течение нескольких испытаний предварительно подвергают воздействию звукового сигнала. Другую группу не подвергают воздействию звукового сигнала. Обе

группы затем подвергают процедуре слухового условно-рефлекторного замирания, при которой тот же звуковой сигнал подают одновременно с болевым раздражителем, например, с ударом электрическим током по ногам. После этого на обе группы воздействуют звуковым сигналом и контролируют изменение двигательной активности крыс во время подачи звукового сигнала. После условно-рефлекторного замирания крысы реагируют на звуковой сигнал, сильно снижая двигательную активность. Тем не менее, группа, которую подвергают воздействию звукового сигнала перед процедурой условно-рефлекторного замирания, показывает сильное латентное торможение: подавление двигательной активности в ответ на подачу звукового сигнала снижается. Напротив, обработанные с помощью МАМ крысы, показывают нарушение латентного торможения. Таким образом, воздействие звукового сигнала, которое предшествует процедуре условно-рефлекторного замирания, не оказывает существенного эффекта на подавление условно-рефлекторного замирания (см. Lodge et al., J. Neurosci., 29:2344-2354, 2009) Подобные животные модели шизофрении могут быть использованы для оценки эффективности способов и композиций по настоящему изобретению при лечении шизофрении.

Как указано выше, эффективность способов и композиций по настоящему изобретению при лечении шизофрении, или когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, можно также оценить на животных моделях шизофрении, а также у людей, страдающих от шизофрении, используя различные когнитивные тесты, известных из данной области техники.

Боковой амиотрофический склероз (ALS)

В настоящем изобретении предлагаются также способы и композиции для лечения ALS с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает улучшение когнитивных функций у пациентов с ALS. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает замедление или отсрочку прогрессирования ALS. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает уменьшение скорости снижения когнитивных функций, связанных с ALS. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования ALS. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает облегчение, снижение интенсивности симптомов или замедление развития одного или нескольких симптомов, связанных с ALS. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подлежащим лечению симптом является когнитивное нарушение. Указанные способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических условиях при лечении ALS. Доза композиции и интервал дозирования, которые используют в способе по изобретению, как указано в настоящем описании, безопасны и эффективны в указанных приложениях.

Помимо дегенерации клеток переднего рога спинного мозга ALS характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной коре головного мозга и гиппокампе, нарушением памяти и избыточной возбудимостью нейронов в различных областях мозга, таких как кора головного мозга.

Как указано выше, эффективность способов и композиций по настоящему изобретению для лечения ALS или когнитивных нарушений, связанных с ALS, также можно оценивать на животных моделях ALS, а у пациентов с ALS можно оценивать,

используя различные когнитивные тесты, известные из данной области техники.

Когнитивные нарушения, связанные с противоопухолевой терапией

В настоящем изобретении предлагаются также способы и композиции для лечения когнитивного нарушения, которое связано с противоопухолевой терапией, с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает улучшение когнитивных функций у пациентов с когнитивным нарушением, связанным с противоопухолевой терапией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает замедление или отсрочку прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает уменьшение скорости снижения когнитивных функций, связанных с когнитивным нарушением, вызванным противоопухолевой терапией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает облегчение, снижение интенсивности симптомов или замедление развития одного или нескольких симптомов, относящихся к когнитивному нарушению, которое связано с противоопухолевой терапией. Указанные способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей в клинических условиях при лечении когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией. Доза композиции и интервал дозирования, которые используют в способе по настоящему изобретению, как указано в данном описании, безопасны и эффективны в указанных приложениях.

Терапии, которые используются при лечении рака, в том числе химиотерапия, лучевая терапия или их комбинации, могут вызывать когнитивные нарушения у больных для таких функций как память, способность к обучению и концентрация внимания. Цитотоксичность и другие неблагоприятные побочные воздействия на мозг при лечении рака являются причиной данной формы когнитивных нарушений, которые могут сохраняться в течение десятилетий. (Dietrich et al., *Oncologist* 13:1285-95, 2008; Soussain et al., *Lancet* 374:1639-51, 2009).

Когнитивные нарушения после терапии рака отражают дисфункции в цепях лобной коры и гиппокампа, которые необходимы для нормальных когнитивных функций. В животных моделях воздействие химиотерапии или лучевой терапии отрицательно влияет на способность выполнять когнитивные тесты, которые особенно зависимы от указанных систем мозга, в частности, гиппокампа (Kim et al., *J. Radial Res.* 49:517-526, 2008; Yang et al., *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Таким образом, препараты, нацеленные на указанные системы коры и гиппокампа, могут оказать нейропротекторное действие на пациентов, проходящих курс терапии рака, и могут быть эффективны при лечении симптомов когнитивных нарушений, которые могут сохраняться после вмешательств, применяемых в качестве терапии рака.

Животные модели служат важным ресурсом для разработки и оценки методов лечения когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией. Признаки, которые характерны для когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией, в животных моделях обычно распространяются на когнитивные нарушения у людей, связанные с противоопухолевой терапией. Таким образом, эффективность подобных животных моделей, как ожидается, сможет прогнозировать эффективность у людей.

Из данной области техники известны различные животные модели когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией.

Примеры животных моделей когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией, включают лечение животных с использованием противоопухолевых агентов, таких как циклофосфамид (СУР) или излучение, например, ^{60}Co гамма-лучи. (Kim et al., J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yang et al., Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010). Когнитивные функции в животных моделях когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией, затем могут быть протестированы в когнитивных тестах, с целью оценки эффективности способов и композиций по настоящему изобретению при лечении когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией. Как указано выше, эффективность способов и композиций по настоящему изобретению при лечении когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией, а также эффективность лечения людей с когнитивным нарушением, связанным с противоопухолевой терапией, можно оценить, используя различные когнитивные тесты, которые известны из данной области техники.

Ингибитор SV2A

"Белки синаптических везикул-2 (SV2)" представляют собой семейство белков синаптических везикул, которое включает три члена, обозначенных как SV2A, SV2B и SV2C. SV2A является наиболее распространенным членом семейства, который экспрессируется повсеместно в мозге. Указанные белки являются неотъемлемыми мембранными белками и имеют низкий уровень гомологичности (20-30%) по отношению к семейству двенадцати трансмембранных транспортных белков бактерий и грибов, которые переносят сахар, цитрат и ксенобиотики (Vajjalieh et al., Science, 257: 1271-1273 (1992)). Семейство белков SV2 присутствуют в головном мозге и эндокринных клетках, а также присутствует во всех синаптических и эндокринных везикулах. Сообщалось, что белки SV2 играют свою роль в нормальной синаптической функции и при осуществлении функций на стадии созревания праймированных везикул, которая преобразует везикулы в Ca^{2+} и синаптотагмин-чувствительное состояние (Sudhof et al., 2009). Сообщалось, что функционально белки SV2 усиливают синаптические потоки и увеличивают вероятность высвобождения медиатора, поддерживая размер легко высвобождаемого набора везикул (Custer et al., 2006).

Термин "ингибитор SV2A" относится к любому агенту, веществу или соединению, которое связывается с SV2A и снижает синаптическую функцию за счет уменьшения секреции пресинаптических везикул (см., например, публикации Noyer et al., 1995; Fuks et al., 2003; Lynch et al., 2004; Gillard et al., 2006; Custer et al., 2006; Smedt et al., 2007; Yang et al., 2007; Meehan, "Levetiracetam has an activity-dependent effect on inhibitory transmission," Epilepsia, 2012 Jan. 31; и пример 8, приведенный в WO 2001/62726; каждая из которых специально включена в данное описание посредством ссылки). Вещество, или соединение, или агент является ингибитором SV2A даже в том случае, когда он сам по себе не связывается с SV2A, при условии, что он приводит к связыванию или влияет на способность другого соединения или агента связываться с SV2A или снижать синаптическую функцию за счет уменьшения секреции пресинаптических везикул. В данном описании ингибиторы SV2A включают фармацевтически приемлемые соли указанных ингибиторов. Они также включают гидраты, полиморфные модификации, пролекарства, соли и сольваты указанных ингибиторов.

Среди ингибиторов SV2A или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфных модификаций, которые пригодны для использования в способах и композициях настоящего изобретения, можно назвать те, которые описаны,

например, в заявке на патент США 12/580464, международной патентной заявке PCT/US2009/005647, заявке на патент США 61/105847, заявке на патент США 61/152631 и заявке на патент США 61/175536. Тем не менее, в способах и композициях по настоящему изобретению может быть использован любой ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A выбран из группы ингибиторов SV2A, указанных в международных патентных заявках WO2010/144712; WO2010/002869; WO2008/132139; WO2007/065595; WO2006/128693; WO2006/128692; WO2005/054188; WO2004/087658; WO2002/094787; WO2001/062726, патентах США №№ 7465549, 7244747, 5334720, 4696943, 4696942, заявках на патент США с номерами 20090312333; 20090018148, 20080081832, 2006258704; и патентах Великобритании №№ 1039113 и 1309692, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфные модификации. Другие ингибиторы SV2A также могут быть использованы в данном изобретении. Авторы настоящего изобретения также указывают на способы получения указанных соединений, которые содержатся в приведенных выше документах. Могут быть также использованы другие синтетические способы. Указанные способы хорошо известны специалистам.

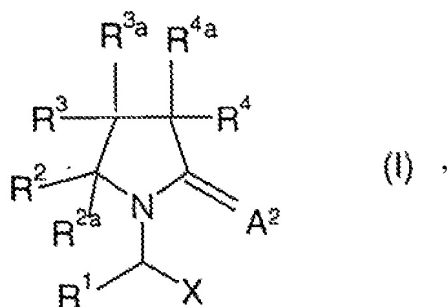
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A выбран из группы, состоящей из леветирацетама, бриварацетама и селетрацетама или их производных или аналогов, или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, полиморфных модификаций, или их пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является леветирацетам или его соли, сольваты, гидраты, полиморфные модификации или пролекарства. Согласно Международному союзу теоретической и прикладной химии (IUPAC) леветирацетам представляет собой соединение с химическим названием (2S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид. Леветирацетам является широко используемым противоэпилептическим препаратом. Леветирацетам связывается со специфическим участком в ЦНС: белком синаптических везикул 2A (SV2A) (См., например, Noyer et al. 1995; Fuks et al., 2003; Lynch et al., 2004; Gillard et al., 2006) и, как было дополнительно показано, непосредственно ингибирует синаптическую активность и нейротрансмиссию путем ингибирования пресинаптической секреции нейромедиатора (Yang et al., 2007).

Ингибиторами SV2A, пригодными в способах и композициях по настоящему изобретению, являются:

i) Международная патентная заявка WO 2001/062726:

Соединение, имеющее формулу I или его фармацевтически приемлемая соль



где X представляет собой группу $-CA^1NR^5R^6$, или $-CA^1OR^7$, или CA^1R^8 , или CN; A^1 и A^2 независимо друг от друга обозначают атом кислорода, серы или $-NR^9$;

R^1 обозначает атом водорода, алкил, арил или $-CH^2-R^{1a}$, где R^{1a} обозначает арил, гетероцикл, атом галогена, гидроксильная, амино-, нитро- или циано-;

R^2 , R^3 и R^4 могут быть одинаковыми или различными, и каждый независимо обозначает атом водорода, атом галогена, гидроксильная, тиол-, амино-, нитро-, нитроокси-, циано-, азидо-, карбокси-, амидо-, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, простой эфир, арил, гетероцикл, или оксипроизводное, тиопроизводное, аминопроизводное, ацильное производное, сульфонильное производное или сульфинильное производное;

R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} одинаковы или различны, и каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, алкил, алкенил, алкинил или арил;

R^5 , R^6 , R^7 и R^9 одинаковы или различны, и каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксильная, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

R^8 обозначает атом водорода, гидроксильная, тиол-, атом галогена, алкил, арил, гетероцикл или его тиопроизводное;

при условиях, что по крайней мере один из R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} отличен от атома водорода; и что, когда соединение представляет собой смесь всех возможных изомеров, X обозначает $-CONR^5R^6$, A^2 означает атом кислорода, а R^1 обозначает атом водорода, метил, этил или пропил, то замещение в кольце пирролидина отлично от моно-, ди- или триметила или моно-этила; и что, когда R^1 , R^2 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} каждый обозначает атом водорода, A^2 обозначает атом кислорода, а X представляет собой $CONR^5R^6$, то R^3 отличен от карбокси-, сложного эфира, амидо-, замещенного оксопирролидина, гидроксильная, оксипроизводного, амино-, аминопроизводного, метила, нафтила, фенила, необязательно замещенного оксипроизводными или замещенного в пара-положении атомом галогена.

В приведенных ниже определениях, если не указано иное, R^{11} и R^{12} могут быть одинаковыми или различными, и каждый независимо обозначает амидо-, алкил-, алкенил-, алкинил-, ацил-, сложный эфир-, простой эфир-, арил-, аралкил-, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, ацильное производное, аминопроизводное, сульфонильное производное или сульфинильное производное, каждое из которых необязательно замещено любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из низшего алкила или других групп, которые описаны ниже в качестве заместителей для алкила.

Термин "оксипроизводное" в данном описании включает группы $-O-R^{11}$, где значение R^{11} определено выше, за исключением "оксипроизводного". Неограничивающими примерами являются алкокси-, алкенилокси-, алкинилокси-, ацилокси-, оксиэфира-, оксиамида-, алкилсульфонилокси-, алкилсульфинилокси-, арилсульфонилокси-, арилсульфинилокси-, арилокси-, аралкокси- или гетероциклокси-, такие как пентилокси-, аллилокси-, метокси-, этокси-, фенокси-, бензилокси-, 2-нафтилокси-, 2-пиридилокси-, метилendiокси-, карбонат.

Термин "тиопроизводное" в данном описании включает группы $-S-R^{11}$, где значение R^{11} определено выше, за исключением "тиопроизводного". Неограничивающими примерами являются алкилтио-, алкенилтио-, алкинилтио- и арилтио-.

Термин "аминопроизводное" в данном описании включает группы $-NHR^{11}$ или

$-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, где значение R^{11} и R^{12} определено выше. Неограничивающими примерами являются моно- или диалкил-, алкенил-, алкинил- и ариламино или смешанные амина.

Термин "ацильное производное" в данном описании обозначает радикал, полученный из карбоновой кислоты и, таким образом, определяется как включающий группы формулы $\text{R}^{11}-\text{CO}-$, где R^{11} имеет значение, определенное выше, и также могут быть атом водорода. Неограничивающими примерами являются формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, лауроил, гептандиоил, циклогексанкарбонил, кротоноил, фумароил, акрилоил, бензоил, нафтоил, фууроил, никотиноил, 4-карбоксивутианоил, оксалил, этоксиалил, цистеинил, оксамоил.

Термин "сульфонильное производное" в данном описании включает группу формулы $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$, где значение R^{11} определено выше, за исключением "сульфонильного производного". Неограничивающими примерами являются алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил и арилсульфонил.

Термин "сульфинильное производное" в данном описании включает группу формулы $-\text{SO}-\text{R}^{11}$, где значение R^{11} определено выше, за исключением "сульфинильного производного". Неограничивающими примерами являются алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил и арилсульфинил.

Термин "алкил" в данном описании включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, содержащие неразветвленные, разветвленные или циклические фрагменты или их комбинации и содержащие 1-20 атомов углерода, преимущественно, 1-6 атомов углерода для нециклического алкила и 3-6 атомов углерода для циклоалкила (в этих двух предпочтительных случаях, если не указано иное, "низшего алкила"). Алкильные группы необязательно могут быть замещены от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксид, тиола, амина, нитро, циано, тиоцианата, ацила, ацилокси, сульфонильного производного, сульфинильного производного, алкиламино, карбоксии, сложного эфира, простого эфира, амидо, азидо, циклоалкила, сульфоновой кислоты, сульфонамида, тиопроизводного, оксифир, оксиамида, гетероцикла, винила, C1-5-алкокси, C6-10-арилокси и C6-10-арила.

Предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил и 2,2,2-триметилэтил, каждый из которых необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, которая включает атом галогена, гидроксид, тиол, амина, нитро и циано, такой как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Термин "алкенил" в данном описании включает как разветвленные, так и неразветвленные, ненасыщенные углеводородные радикалы, которые содержат по крайней мере одну двойную связь, такие как этенил (= винил), 1-метил-1-этенил, 2,2-диметил-1-этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (= аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил и т.п., и которые не обязательно замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, которая включает атом галогена, гидроксид, тиол, амина, нитро, циано, арил и гетероцикл, такие как моно- и дигалогенвинил, где атомом галогена является атом фтора, хлора или брома.

Термин "алкинил" в данном описании включает одновалентный разветвленный или неразветвленный углеводородный радикал, который содержит по крайней мере одну тройную углерод-углеродную связь, например, этинил, 2-пропинил (= пропаргил) и

т.п., и который может быть замещен по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, которая включает атом галогена, гидроксид, тиол, амино, нитро, циано, арил и гетероцикл, такой как галогенэтинил.

В том случае, когда они обозначают мостиковые группы, алкил, алкенил и алкинил представляют собой группы с прямыми или разветвленными цепями, C1-12, предпочтительно C1-C4-алкиленовыми или C2-C12, предпочтительно C2-4-алкениленовыми или алкиниленовыми фрагментами, соответственно.

Группы, в которых разветвленные производные для удобства определяются приставкой, такой как "н", "втор", "изо" и т.п. (например, "н-пропил", "втор-бутил"), если не указано иное, имеют неразветвленную форму.

Термин "арил" в данном описании включает органический радикал, который получен из ароматического углеводорода, включающего 1-3 кольца и содержащего 6-30 атомов углерода, путем удаления одного атома водорода, такой как фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из атом галогена, гидроксид, тиола, амино, нитро, циано, ацила, ацилокси, сульфонил, сульфинил, алкиламино, карбокси, сложного эфира, простого эфира, амидо, азидо, сульфоновой кислоты, сульфонамида, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкилтио, оксиэфира, оксиамидо, арила, C1-6-алкокси, C6-10-арилокси, C1-6-алкила, C1-6-галогеналкила. Арильные радикалы предпочтительно являются моноциклическими и содержат 6-10 атомов углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, нитро, амино, азидо, C1-6-алкокси, C1-6-алкилтио, C1-6-алкила, C1-6-галогеналкила и фенила.

Термин "атом галогена" в данном описании включает атом Cl, Br, F, I.

Термин "гидроксид" в данном описании обозначает группу формулы -OH.

Термин "тиол" в данном описании обозначает группу формулы -SH.

Термин "циано" в данном описании обозначает группу формулы -CN.

Термин "нитро" в данном описании обозначает группу формулы -NO₂.

Термин "нитроокси" в данном описании обозначает группу формулы -ONO₂.

Термин "амино" в данном описании обозначает группу формулы -NH₂.

Термин "азидо" в данном описании обозначает группу формулы -N₃.

Термин "карбокси" в данном описании обозначает группу формулы -COOH.

Термин "сульфоновая кислота" в данном описании обозначает группу формулы -SO₃H.

Термин "сульфонамид" в данном описании обозначает группу формулы -SO₂NH₂.

Термин "сложный эфир" в данном описании включает группу формулы -COO-R¹¹, где значение R¹¹ определено выше, за исключением оксипроизводного, тиопроизводного или аминопроизводного.

Термин "простой эфир" включает группу, выбранную из C1-50 линейного или разветвленного алкила, или C2-50 неразветвленной или разветвленной алкенильной или алкинильной группы, или их комбинации, которая прерывается одним или несколькими атомами кислорода.

Термин "амидо" включает группу формулы -CONH₂, или -CONHR¹¹, или -CONR¹¹R¹², где значения R¹¹ и R¹² определены выше.

Термин "гетероцикл" в данном описании определяется как включающий

ароматический или неароматический циклический алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент, определение которого приведено выше, имеющий по крайней мере один атом O, S и/или N, который прерывает карбоциклическую кольцевую структуру, при этом необязательно один из атомов углерода карбоциклической

5 кольцевой структуры может быть замещен карбонилем. Неограничивающими примерами ароматических гетероциклов являются пиридил, фурил, пирролил, тиенил, изотиазолил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, хиназолинил, хинолизинил, нафтиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, пиразолил, индолил, индолизинил, пуринил, изоиндолил,

10 карбазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиено(2,3-b)фуранил, фуропиранил, бензофуранил, бензоксепинил, изоксазолил, оксазолил, тиантренил, бензотиазолил или бензоксазолил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, фенотиазинил, фуразанил, изохроманил, индолинил, ксантенил, гипоксантинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацинил,

15 триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил и пиразолопиримидинил, необязательно замещенный алкилом или как описано выше для алкильных групп. Неограничивающими примерами неароматических гетероциклов являются тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперидил,

20 пиперазинил, имидазолидинил, морфолино, морфолинил, 1-оксаспиро(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, остатки сахаров (например, глюкозы, пентозы, гексозы, рибозы, фруктозы, которые также могут быть замещены) или же, которые могут быть необязательно замещены любой подходящей группой, включая, однако

этим не ограничиваясь, одним или несколькими заместителями, выбранными из низшего алкила, или другими группами, как описано выше для алкильных групп. Термин

25 "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические, тетрациклические и спиро-группы, в которых любой из указанных выше гетероциклических циклов конденсирован с одним или двумя циклами, независимо выбранными из арильного цикла, циклогексанового цикла, циклогексенового цикла, циклопентанового цикла, циклопентенового цикла или другого моноциклического гетероциклического фрагмента,

30 или группу, в которой моноциклический гетероциклический цикл соединяется мостиковой алкиленовой группой, такой как хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил, 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

Следует понимать, что в приведенных выше определениях в том случае, когда такой заместитель, как R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 присоединен к остальной части

35 молекулы через гетероатом или карбонил, прямая или разветвленная цепь C1-12, предпочтительно C1-4-алкиленовая или C2-12, предпочтительно C2-4-алкениленовая или алкиниленовая мостиковая группа необязательно может быть расположена между гетероатомом или карбонилем и точкой присоединения к остальной молекуле.

40 Предпочтительными примерами X являются $-COOR^7$ или $-CONR^5R^6$, где R^5 , R^6 и R^7 предпочтительно обозначают атом водорода, C1-4-алкил, фенил или алкилфенил.

Предпочтительно X представляет собой карбокси или $-CONR^5R^6$, где R^5 и R^6 преимущественно обозначают атом водорода, C1-4-алкил, фенил или алкилфенил, в частности, $-CONH_2$.

45 Предпочтительно A^1 и A^2 каждый обозначает атом кислорода.

Предпочтительно R^1 обозначает атом водорода, алкил, в частности, C1-12 алкил, в особенности низший алкил или арил, в частности, фенил.

Примерами предпочтительных групп R^1 являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, каждый из которых необязательно присоединен через метиленовую мостиковую группу или же она замещена по крайней мере одним атомом галогена, такой как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Наиболее предпочтительным значением для R^1 является этил.

Предпочтительно R^2 и R^{2a} независимо представляют собой атом водорода, атом галогена или алкил, в частности, низший алкил.

Примерами предпочтительных групп R^2 и R^{2a} независимо являются атом водорода, атом галогена или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или те же группы, замещенные по крайней мере одним атомом галогена, такие как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

В частности, по крайней мере один и наиболее предпочтительно оба R^2 и R^{2a} обозначают атом водорода.

Предпочтительно R^{3a} , R^4 и R^{4a} независимо обозначают атом водорода, алкил, в частности, метил или этил, или арил, в частности, фенил или аралкил, в частности, бензил.

Примерами предпочтительных групп R^{3a} , R^4 и R^{4a} независимо являются атом водорода, атом галогена или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или те же группы, замещенные по крайней мере одним атомом галогена, такие как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

В частности, по крайней мере один и наиболее предпочтительно оба R^4 и R^{4a} обозначают атом водорода.

R^{3a} в особенности обозначает атом водорода или алкил, в частности низший алкил, а наиболее предпочтительно атом водорода.

Предпочтительно, R^3 представляет собой атом водорода, C1-12-алкил, в частности C1-6-алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксильной, атома галогена, циано, тиоцианатной или алкокси, и которые присоединены к циклу либо непосредственно, либо посредством тио, сульфониальной, сульфониальной, карбонильной или оксикарбонильной группы, и необязательно посредством C1-4-алкиленового мостика, в частности, метилена; C2-6-алкенил или C2-6-алкинил, в частности, C2-3-алкенил или C2-3-алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; азидо; циано; амидо; карбокси; триазолильной, тетразолильной, пирролидинильной, пиридинильной, 1-оксипиридинильной, тиоморфолинийной, бензодиазолинийной, фурильной, оксазолинийной, пиримидинильной, пирролинийной, тиадиазолинийной, тиазолинийной, тиенильной или пиперазинильной группой, каждая из которых необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, C1-6-алкила и фенила, и присоединенными к циклу непосредственно или через карбонильную группу или C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен; нафталила или фенила, фенилалкила или фенилалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, C1-6-алкила, C1-6 галогеналкила, C1-6-алкокси, C1-6-алкилтио, амина, азидо, фенила и

нитро, каждый из которых прикреплен к циклу непосредственно или через окси, сульфонильную, сульфонилокси, карбонильную или карбонилокси группу и необязательно дополнительно через C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен.

5 Кроме того, предпочтительно R^3 представляет собой C1-6-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, тиоцианато, азидо, алкокси, алкилтио, фенилсульфонила, нитроокси; C2-3-алкенил или C2-3-алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена или ацетила; тетразолил, пиридил, фурил, пирролил, тиазолил или тиенил; или фенил или фенилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, C1-6-алкила, C1-6 галогеналкила, C1-C6-алкокси, amino, азидо, фенила и нитро, и каждая из них присоединена к циклу либо непосредственно, либо через сульфонилокси, и необязательно дополнительно через C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен.

15 Другие примеры предпочтительных групп R^3 включают атом водорода, атом галогена или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или те же группы, замещенные по крайней мере одним атомом галогена, такие как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

20 В особенности, R^3 представляет собой C1-4-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, тиоцианато или азидо; C2-5-алкенил или C2-5-алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; тиенил; или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, C1-6-алкила, 25 C1-6 галогеналкила или азидо.

Дальнейшими примерами предпочтительных групп R^3 являются C1-6 алкил, C2-6 галогеналкенил.

30 Предпочтительно R^5 и R^6 независимо обозначают атом водорода, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, в частности, атом водорода или метил.

В особенности, по крайней мере один и наиболее предпочтительно оба R^5 и R^6 представляют собой атом водорода.

35 Предпочтительно R^7 обозначает атом водорода, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, метокси, этокси, фенил, бензил или те же группы, замещенные по крайней мере одним атомом галогена, такие как трифторметил, хлорфенил.

40 Предпочтительно R^7 обозначает атом водорода, метил или этил, в частности атом водорода.

Предпочтительно R^8 обозначает атом водорода, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, фенил, бензил или те же группы, замещенные по крайней мере одним атомом галогена, такие как трифторметил, хлорбензил.

45 Предпочтительно R^8 обозначает атом водорода или метил.

Комбинации одной или нескольких из указанных предпочтительных групп являются особенно предпочтительными.

Конкретная группа соединений формулы I (соединения 1A) включает соединения, в

которых,

A^2 означает атом кислорода;

X представляет собой $-CONR^5R^6$, или $-COOR^7$, или $-CO-R^8$, или CN;

5 R^1 обозначает атом водорода или алкил, арил, атом галогена, гидроксильная, амино-, нитро-, циано-

R^2, R^3, R^4 одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода или атом галогена, гидроксильная, амино-, нитро-, циано-, ацил-, ацилокси-, сульфонильное производное, сульфинильное производное, аминопроизводное, карбокси-, сложный эфир, простой эфир, амидо-, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкоксикарбонил, тиопроизводное, алкил-, алкокси-, оксиэфир-, оксиамидо-, арил-, оксипроизводное, гетероцикл, винил-, и R^3 может дополнительно представлять собой C2-5 алкенил-, C2-5 алкинил- или азидо-, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, циано-, тиоциано-, азидо-, циклопропила-, ацила и/или фенила; или фенилсульфонилокси-, при этом любой фенильный фрагмент может быть замещен одним или несколькими атомами галогена, алкилом-, галогеналкилом-, алкокси-, нитро-, амино и/или фенилом; наиболее предпочтительно обозначает метил-, этил-, пропил-, изопропил-, бутил- или изобутил-.

20 R^{2a}, R^{3a} и R^{4a} обозначают атом водорода;

R^5, R^6, R^7 одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода, гидроксильная, алкил-, арил-, гетероцикл- или оксипроизводное; и

25 R^8 обозначает атом водорода, гидроксильная, тиол-, атом галогена, алкил-, арил-, гетероцикл-, алкилтио- или тиопроизводное.

Среди соединений 1A, R^1 предпочтительно обозначает метил-, этил-, пропил-, изопропил-, бутил- или изобутил-; наиболее предпочтительно метил-, этил- или n-пропил-.

30 R^2 и R^4 предпочтительно независимо обозначают атом водорода, или атом галогена, или метил-, этил-, пропил-, изопропил-, бутил-, изобутил- и наиболее предпочтительно обозначает атом водорода.

35 Предпочтительно R^3 обозначает C1-5 алкил-, C2-5 алкенил-, C2-5 алкинил-, циклопропил-, азидо-, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, циано-, тиоциано-, азидо-, алкилтио-, циклопропилом-, ацилом и/или фенилом; фенил-, фенилсульфонил-, фенилсульфонилокси-, тетразол-, тиазол-, тиенил-, фурил-, пиррол-, пиридин-, при этом любой фенильный фрагмент может быть замещен одним или несколькими атомами галогена, алкила-, галогеналкила-, алкокси-, нитро-, амино и/или фенила; наиболее предпочтительно обозначает метил-, этил-, пропил-, изопропил-, бутил- или изобутил-.

40 X предпочтительно представляет собой $-COOH$, или $-COOMe$, или $-COOEt$, или $-CONH_2$; наиболее предпочтительно $-CONH_2$.

Еще одна конкретная группа соединений формулы I (соединения 1B) включает соединения, в которых,

45 X представляет собой $-CA^1XH_2$, $-CA^1NHCH_3$ или $-CA^1N(CH_3)_2$;

R^1 обозначает алкил- или фенил-;

R^3 обозначает алкил-, алкенил-, алкинил-, циано-, изотиоцианат-, простой эфир-, карбоксил-, амидо-, арил-, гетероцикл-, или

R^3 обозначает CH_2R^{10} , где R^{10} обозначает атом водорода, циклоалкил, оксиэфир, оксиалкилсульфонил, оксиарилсульфонил, аминокилсульфонил, аминоарилсульфонил, нитроокси, циано, изотиоцианато, азидо, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, гетероцикл, арилокси, алкокси или трифторэтил;

R^{3a} обозначает атом водорода, алкил или арил (особенно при условии, что когда R^{3a} является атомом водорода, то R^3 отличен от метила);

или R^3 и R^{3a} образуют циклоалкил;

и R^2 , R^{2a} , R^4 и R^{4a} каждый обозначает атом водорода.

В соединениях формулы I,

R^1 предпочтительно обозначает алкил, в особенности C1-12 алкил, в частности C1-6-алкил и наиболее предпочтительно этил;

R^2 , R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} предпочтительно обозначают атом водорода;

предпочтительно R^3 выбран из атома водорода, C1-12-алкила, предпочтительно C1-6-алкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, атома галогена, циано, тиоцианато или алкокси, и присоединен к кольцу либо непосредственно, либо посредством тио, сульфониальной, сульфонильной, карбонильной или оксикарбонильной группы и необязательно дополнительно C1-4-алкиленового мостика, в частности, метилена; C2-6-алкенила или C2-6-алкинила, особенно C2-3-алкенила или C2-3-алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогенами; азидо; циано; амидо; карбокси; триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодииоксила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиадизолила, тиазолила, тиенила или пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, C1-6-алкила и фенила, и прикрепленными к циклу непосредственно или через карбонильную группу или C1-C4-алкиленовый мостик, в частности, метилена; нафтила; или фенила, фенилалкила или фенилалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атом галогена, C1-6-алкила, C1-6 галогеналкила, C1-6-алкокси, C1-6-алкилтио, amino, азидо, фенила и нитро, и прикреплен к циклу непосредственно или через окси, сульфонильную, сульфонилокси, карбонильную или карбонилокси группу и необязательно дополнительно через C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилена;

R^{3a} предпочтительно обозначает атом водорода или C1-4-алкил;

R^4 и R^{4a} предпочтительно независимо обозначают атом водорода, C1-4-алкил, фенил или бензил.

Еще одна группа соединений формулы I (соединения 1C) включает такие соединения в рацемической форме, в которых, когда X представляет собой $-CONR^5R^6$, а R^1 обозначает атом водорода, метил, этил или пропил, то замещение в пирролидиновом цикле отлично от моно-, ди- или триметила или моноэтила.

Еще одна группа соединений формулы I (соединения 1D) включает такие соединения в рацемической форме, в которых, когда X представляет собой $-CONR^5R^6$, и R^1 означает атом водорода или C1-6-алкил, C2-6-алкенил, или C2-6-алкинил, или циклоалкил, каждый из которых незамещен, то замещение в цикле, отлично от алкила, алкенила или алкинила, каждый из которых не замещен.

Еще одна конкретная группа соединений формулы I (соединения 1E) включает те, в которых,

X представляет собой $-CA^1NH_2$;

5 R^1 обозначает H;

R^3 обозначает азидометил, иодметил, этил, необязательно замещенный от 1 до 5 атомами галогена, n-пропил, необязательно замещенный от 1 до 5 атомами галогена, винил, необязательно замещенный одним или двумя метилами и/или от 1 до 3 атомами галогена, ацетилен, необязательно замещенный C1-4-алкилом, фенилом или атомом галогена;

R^{3a} обозначает атом водорода или атом галогена, предпочтительно атом фтора; и R^2 , R^{2a} , R^4 и R^{4a} каждый обозначает атом водорода; в виде их рацематов или в энантиомерно обогащенной форме, предпочтительно в виде чистых энантиомеров.

Еще одна конкретная группа соединений формулы I (соединения 1F) включает соединения, в которых,

X обозначает $-CA^1NH_2$;

20 R^1 обозначает H;

R^3 обозначает C1-6-алкил, C2-6-алкенил или C2-6-алкинил, необязательно замещенный азидо, оксинитро, от 1 до 6 атомов галогена;

R^{3a} обозначает атом водорода или атом галогена, предпочтительно атом фтора; и R^2 , R^{2a} , R^4 и R^{4a} каждый означает атом водорода; в виде их рацематов или в энантиомерно обогащенной форме, предпочтительно в виде чистых энантиомеров.

Во всех вышеуказанных границах, когда атом углерода, к которому R^1 присоединен, является асимметричным, то он предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, выбирают из группы, которая включает:

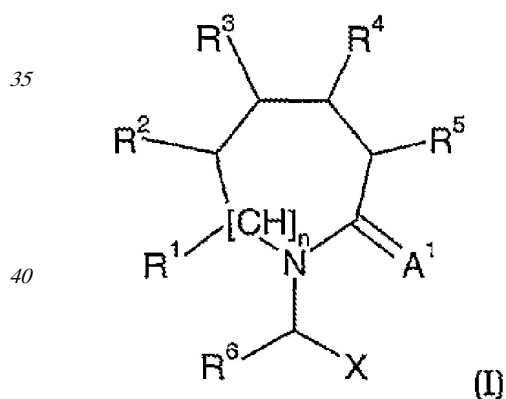
- (2S)-2-[4-(бромметил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
- (2S)-2-[(4R)-4-(иодметил)-2-оксопирролидинил]бутанамид;
- (2S)-2-(2-оксо-4-фенил-1-пирролидинил)бутанамид;
- 35 (2S)-2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
- (2S)-2-[4-(хлорметил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
- { 1-[(1S)-1-(аминокарбонил)пропил]-5-оксо-3-пирролидинил } метил 4-метилбензолсульфонат;
- (2S)-2-[(4R)-4-(азидометил)-2-оксопирролидинил]бутанамид;
- 40 2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
- { 1-[(1S)-1-(аминокарбонил)пропил]-5-оксо-3-пирролидинил } метил нитрат;
- (2S)-2-[2-оксо-4-(1H-тетразол-1-илметил)-1-пирролидинил]бутанамид;
- 2-(2-оксо-4-винил-1-пирролидинил)бутанамид;
- 2-{ 2-оксо-4-[(фенилсульфонил)метил]-1-пирролидинил}бутанамид;
- 45 (2S)-2-[(4R)-4-(2,2-дибромвинил)-2-оксопирролидинил]бутанамид;
- (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дибромвинил)-2-оксопирролидинил]бутанамид;
- (2S)-2-[4-(изотиоцианатометил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
- 2-[2-оксо-4-(1,3-тиазол-2-ил)-1-пирролидинил]бутанамид;

- (2S)-2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(2-метоксифенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(3-метоксифенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(4-азидофенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 5 (2S)-2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-винилпирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-винилпирролидинил]бутанамид;
 10 2-[4-(2-бромфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-[2-оксо-4-(3-пиридинил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-(4-[1,1'-бифенил]-4-ил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамид;
 (2S)-2-{4-[(метилсульфанил)метил]-2-оксо-1-пирролидинил}бутанамид;
 2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 15 (2S)-2-[(4R)-4-(иодметил)-2-оксо-1-пирролидинил]пентанамид;
 (2S)-2-[(4R)-4-(иодметил)-2-оксопирролидинил]пропанамид;
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)пропанамид;
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)бутанамид;
 2-(2-оксо-4-пентил-1-пирролидинил)бутанамид;
 20 (2S)-2-[(4R)-4-(иодметил)-2-оксопирролидинил]-N-метилбутанамид;
 (2S)-2-(4-неопентил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамид;
 (2S)-2-(4-этил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамид;
 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-[4-(2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 25 (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамид;
 2-{4-[(Z)-2-фторэтиленил]-2-оксо-1-пирролидинил}бутанамид;
 2-[4-(2-метил-1-пропенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-(4-бутил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамид
 30 2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-(4-изобутил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамид;
 2-[4-(4-хлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-{2-оксо-4-[2-(трифторметил)фенил]-1-пирролидинил}бутанамид;
 35 2-[4-(2-фторфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-[4-(3-метилфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[2-оксо-4-(2-фенилэтил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(3-бромфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-{4-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-оксо-1-пирролидинил}бутанамид;
 40 2-[4-(3,4-дихлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-[4-(2,4-дихлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-[4-(2-фурил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[2-оксо-4-(3-фенилпропил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(3,5-дибромфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 45 2-[4-(3,4-дихлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)бутанамид;
 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-(4-этинил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамид;

- 2-[4-(2-фторфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 5 2-[4-(3-метилфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[(4R)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[2-оксо-4-(1H-пиррол-1-ил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-(4-аллил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамид;
 10 (2S)-2-[4-(2-иодпропил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-(4-аллил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамид;
 (2S)-2-[2-оксо-4-(2-оксопропил)-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(2-бром-1H-пиррол-1-ил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-(4-метил-2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)бутанамид;
 15 (2R)-2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-[4-(бромэтинил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-[(4S)-4-(2,2-дифторпропил)-2-оксопирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[4-(бромэтинил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид;
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)пентанамид;
 20 3-циклопропил-2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)пропанамид;
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)-3-(1,3-тиазол-4-ил)пропанамид;
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)-4-пентенамид;
 (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-винилпирролидинил]бутанамид;
 включая все их изомерные формы и их смеси или их фармацевтически приемлемую
 25 соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, выбирают из группы, которая включает:

- (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидинил]бутанамид;
 30 (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамид;
 (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамид.
 ii) Международная патентная заявка WO 2002/094787:



45 где n принимает значение 0 или 1, при этом R¹ не присутствует, когда n=0, и R¹ присутствует, когда n=1;

A¹ обозначает атом кислорода или серы;

X представляет собой -CONR⁷R⁸, -COOR⁹, -CO-R¹⁰ или CN;

R^1 , если присутствует, R^2 , R^3 , R^4 и R^5 одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода, атом галогена, гидроксильная группа, тиол, амино, нитро, нитрооксильная группа, циано, азидо, карбоксильная группа, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, простой эфир, арил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, аминопроизводное, ацильное производное, сульфонильное или сульфинильное производное,

при условии, что по крайней мере один из заместителей R , выбранных из R^1 , когда он присутствует, R^2 , R^3 , R^4 или R^5 , не является атомом водорода;

R^6 обозначает атом водорода, алкил, арил или $-CH_2-R^{6a}$, где R^{6a} представляет собой арил, гетероцикл, атом галогена, гидроксильная группа, амино, нитро или циано;

R^7 , R^8 и R^9 одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода, гидроксильная группа, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

R^{10} обозначает атом водорода, гидроксильная группа, тиол, атом галогена, алкил, арил, гетероцикл или тиопроизводное;

их фармацевтически приемлемые соли, геометрические изомеры (включая цис- и транс-изомеры, Z- и E-изомеры), энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров).

В приведенной выше формуле по крайней мере один из заместителей R^1-R^5 отличен от атома водорода. Некоторые незамещенные соединения указаны в патентах США №№ 5468733 и 5516759. Патент США № 5468733 касается незамещенных в цикле 2-оксо-1-пирролидинильных и 2-оксо-1-пиперидинильных производных в качестве ингибиторов онкогенного белка Ras. В частности, указанные соединения блокируют способность Ras превращать нормальные клетки в раковые клетки и, следовательно, могут быть включены в несколько химиотерапевтических композиций для лечения злокачественных опухолей.

Патент США № 5516759 касается незамещенных в цикле 2-оксо-1-пирролидинильных, 2-оксо-1-пиперидинильных и азепанильных производных, присутствующих на N-конце додекапептидов, обладающих антагонистической активностью по отношению к LHRH (лютропин-высвобождающий гормон). Такие антагонисты LHRH пригодны при лечении различных состояний, в которых ключевую роль играет подавление половых стероидных гормонов, в том числе при контрацепции, задержке полового созревания, лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и других.

В приведенных ниже определениях, если не указано иное, R^{11} и R^{12} одинаковы или различны, и каждый независимо представляет собой амидо, алкил, алкенил, алкинил, ацил, сложный эфир, простой эфир, арил, аралкил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, ацильное производное, аминопроизводное, сульфонильное производное, сульфинильное производное, каждое из которых необязательно замещено любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из низшего алкила или других групп, как описано ниже в качестве заместителей для алкила.

Термин "оксипроизводное" в данном описании включает группы $-O-R^{11}$, где значение R^{11} определено выше, за исключением "оксипроизводного". Неограничивающими примерами являются алкокси, алкенилокси, алкинилокси, ацилокси, оксиэфир, оксиамидо, алкилсульфонилокси, алкилсульфинилокси, арилсульфонилокси, арилсульфинилокси, арилокси, аралкокси или гетероциклокси, такие как пентилокси,

аллилокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, 2-нафтилокси, 2-пиридилокси, метилendiокси, карбонат.

Термин "тиопроизводное" в данном описании включает группы $-S-R^{11}$, где значение R^{11} определено выше, за исключением "тиопроизводного". Неограничивающими примерами являются алкилтио, алкенилтио, алкинилтио и арилтио.

Термин "аминопроизводное" в данном описании включает группы $-NHR^{11}$ или $-NR^{11}R^{12}$, где значения R^{11} и R^{12} определены выше. Неограничивающими примерами являются моно- или диалкил-, алкенил-, алкинил и ариламино или смешанные amino.

Термин "ацильное производное" в данном описании означает радикал, полученный из карбоновой кислоты и, таким образом, определяется как включающий группы формулы $R^{11}-CO-$, где R^{11} имеет значение, которое определено выше, а также может быть атомом водорода. Предпочтительными являются ацильные производные формулы $-COR^{11}$, где R^{11} выбран из атома водорода, C1-12 алкила, C2-12-алкенила, C2-12 алкенила, гетероцикла и арила. Неограничивающими примерами являются формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, лауроил, гептандиоил, циклогексанкарбонил, кротоноил, фумароил, акрилоил, бензоил, нафтоил, фурилоил, никотиноил, 4-карбоксивутианоил, оксалил, этоксалил, цистеинил, оксамоил.

Термин "сульфонильное производное" в данном описании включает группу формулы $-SO_2-R^{11}$, где значение R^{11} определено выше, за исключением "сульфонильного производного". Неограничивающими примерами являются алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил и арилсульфонил.

Термин "сульфинильное производное" в данном описании включает группу формулы $-SO-R^{11}$, где значение R^{11} определено выше, за исключением "сульфинильного производного". Неограничивающими примерами являются алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил и арилсульфинил.

Термин "алкил" в данном описании определяется как включающий насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, которые имеют линейные, разветвленные или циклические фрагменты или их комбинации и обычно содержат 1-20 атомов углерода, наиболее часто от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно 1-7 атомов углерода для нециклического алкила и 3-7 атомов углерода для циклоалкила (в этих двух предпочтительных случаях, если не указано иное, "низшего алкила"), каждый из которых необязательно замещен, предпочтительно от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая включает атом галогена, гидрокси, тиол, amino, нитро, циано, тиоцианато, ацил, ацилокси, сульфонильное производное, сульфинильное производное, алкиламино, карбокси, сложный эфир, простой эфира, амидо, азидо, циклоалкил, сульфоновую кислоту, сульфонамид, тиопроизводное, алкилтио, оксиэфир, оксиамидо, гетероцикл, винил, алкокси (предпочтительно C1-5), арилокси (предпочтительно C6-10) и арил (предпочтительно C6-10).

Предпочтительными являются алкильные группы, содержащие от 1 до 7 атомов углерода, каждая из которых необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, атома галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила. Наиболее предпочтительными являются C1-4 алкил и C3-7 циклоалкил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси, атомами галогена, нижним алкилом и/или азидо.

Наиболее предпочтительными алкильными группами являются гидроксиметил,

пропил, бутил, 2,2,2-трифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, циклопропилметил, иодметил, азидометил, 2,2-дифторпропил, 2-иод-2,2-дифторэтил.

5 Термин "низший алкил" в данном описании, если не указано иное, обозначает C₁-C₇ насыщенный линейный, разветвленный или циклический углеводород.

Неограничивающими примерами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил, циклопропил, циклопентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, необязательно замещенный любой пригодной группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько
10 фрагментов, выбранных из групп, как описано выше для алкильных групп. Предпочтительно низший алкил представляет собой метил.

Термин "алкенил" в данном описании включает как разветвленные, так и неразветвленные, ненасыщенные углеводородные радикалы, имеющие по крайней мере одну двойную связь и не обязательно замещенные, по меньшей мере, одним
15 заместителем, выбранным из группы, которая включает атом галогена, гидроксильный, тиол, амино, тиоцианат, азидо, алкилтио, циклоалкил, ацил, нитро, циано, арил и гетероцикл.

Предпочтительными алкенильными группами являются C₂-C₁₂ алкенилы, в частности, C₂-6 алкенилы, такие как этенил (= винил), 1-метил-1-эценил, 2,2-диметил-1-эценил, 1-пропенил, 2-пропенил (= аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил,
20 1-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил и т.п., которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианат, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила. Наиболее предпочтительным является винил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена и/или низшим алкилом, в частности, 2,2-дифторвинил, 2,2-
25 дибромвинил и 2,2-дихлорвинил.

Термин "алкинил" в данном описании включает одновалентный разветвленный или неразветвленный углеводородный радикал, содержащий по крайней мере одну тройную углерод-углеродную связь, например, этинил, 2-пропинил (= пропаргил) и т.п. и
30 необязательно замещенный по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, которая включает атом галогена, гидроксильный, тиол, амино, нитро, циано, арил, гетероцикл, тиоцианат, азидо, алкилтио, алкил и ацил.

Предпочтительными алкинильными группами являются C₂-12 алкинил, в частности, C₂-6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианат, азидо, алкилтио, ацила, арила,
35 такого как фенил, или алкила, предпочтительно циклоалкила.

Наиболее предпочтительными являются этинил, пропинил и бутинил, необязательно замещенный низшим алкилом и/или атомом галогена, и в особенности 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил и 3,3,3-трифтор-1-пропинил.

Если они присутствуют как мостиковые группы, алкил, алкенил и алкинил
40 представляют собой линейные или разветвленные цепи, C₁-12, предпочтительно C₁-4-алкиленовые или C₂-C₁₂, предпочтительно C₂-4-алкиленовые или C₂-4-алкиниленовые фрагменты, соответственно.

Группы, в которых разветвленные производные для удобства определяются приставкой, такой как "н", "втор", "изо" и т.п. (например, "н-пропил", "втор-бутил"),
45 если не указано иное, имеют неразветвленную форму.

Термин "арил" в данном описании включает органический радикал, который получен из ароматического углеводорода, состоящего, по меньшей мере, из одного цикла, наиболее часто из 1 до 3 циклов, и в общем случае содержащего 6-30 атомов углерода,

путем удаления одного атома водорода, такой как фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранных из атома галогена, гидроксид, тиола, амина, нитро, циано, ацила, ацилокси, сульфонила, сульфинила, алкиламино, карбокси, сложного эфира, простого эфира, амидо, азидо, сульфоновой кислоты, сульфонамида, алкилсульфонила, алкилсульфинила, С1-6-алкилтио, оксифири, оксиамида, арила, С1-6-алкокси, С6-10-арилокси, С1-6-алкила, С1-6-галогеналкила. Арильные радикалы предпочтительно являются моноциклическими или бициклическими и содержат 6-10 атомов углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из атома галогена, нитро, амина, азидо, С1-6-алкокси, С1-6-алкила, С1-6-галогеналкила, сульфонила и фенила.

Предпочтительным арилом является фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, низшим алкилом, азидо или нитро, например, 3-хлорфенил, 3-азидофенил.

15 Термин "атом галогена" в данном описании, включает атом Cl, Br, F, I.

Термин "гидроксид" в данном описании обозначает группу формулы -ОН.

Термин "тиол" в данном описании, обозначает группу формулы -SH.

Термин "циано" в данном описании обозначает группу формулы -CN.

Термин "нитро" в данном описании обозначает группу формулы -NO₂.

20 Термин "нитроокси" в данном описании обозначает группу формулы -ONO₂.

Термин "амино" в данном описании обозначает группу формулы -NH₂.

Термин "азидо" в данном описании обозначает группу формулы -N₃.

Термин "карбокси" в данном описании обозначает группу формулы -COOH.

25 Термин "сульфоновая кислота" в данном описании обозначает группу формулы -SO₃H.

Термин "сульфонамид" в данном описании обозначает группу формулы -SO₂NH₂.

Термин "сложный эфир" в данном описании включает группу формулы -COO-R¹¹, где значение R¹¹ определено выше, за исключением оксипроизводного, тиопроизводного или аминопроизводного. Предпочтительными являются сложные эфиры формулы -COOR¹¹, где R¹¹ выбран из С1-12 алкила, С2-12 алкенила, С2-12 алкинила и арила.

35 Наиболее предпочтительными являются сложные эфиры, где R¹¹ представляет собой низший алкил, в частности, метил.

Термин "простой эфир" определяется как включающий группу, которая выбрана из С1-С50 неразветвленного или разветвленного алкила, или С2-50 неразветвленных или разветвленных алкенильных или алкинильных групп или их комбинации и которая прерывается одним или несколькими атомами кислорода.

40 Термин "амидо" определяется как включающий группу формулы -CONH₂, или -CONHR¹¹, или -CONR¹¹R¹², где значения R¹¹ и R¹² определены выше.

Термин "гетероцикл" в данном описании включает ароматическую или неароматический циклический алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент, определение которого приведено выше, имеющий по крайней мере один атом O, S и/или N, который прерывает карбоциклическую структуру, при этом необязательно один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть замещен карбонильной группой, при этом указанный фрагмент необязательно замещен любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько

заместителей, выбранных из низшего алкила или из других групп, как описано выше для алкильных групп. Неограничивающими примерами гетероциклов являются пиридил, фурил, пирролил, тиенил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, хиназолинил, хинолизинил, нафтиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, пиразолил, индолил, индолизинил, пуринил, изоиндолил, карбазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиоморфолинил, тиено(2,3-*b*)фуранил, фуропиранил, бензофуранил, бензоксепинил, изоксазолил, оксазолил, тиантренил, бензотиазолил или бензоксазолил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, 1-оксидопиридил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, фенотиазинил, фуразанил, бензодиоксилил, изохроманил, индолинил, ксантенил, гипоксантинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацинил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолино, морфолинил, 1-оксапиро(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, остатки сахаров (например, глюкозы, пентозы, гексозы, рибозы, фруктозы, которые также могут быть замещены), необязательно замещенные алкилом или как описано выше для алкильных групп. Термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические, спиро группы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя циклами, независимо выбранными из арильного цикла, циклогексанового цикла, циклогексенового цикла, циклопентанового цикла, циклопентенового цикла или другого моноциклического гетероцикла, или же моноциклическая гетероциклическая группа имеет мостиковую алкиленовую группу, например, хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил, 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

Гетероцикл предпочтительно выбран из триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксилила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, amino, ацила и фенила.

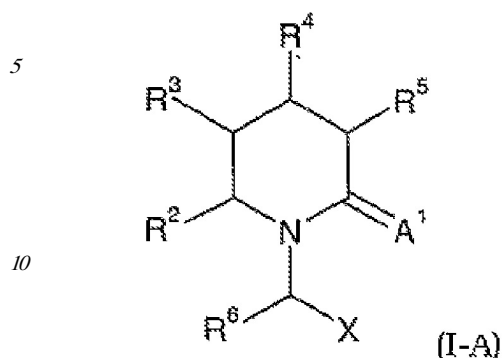
Более предпочтительно гетероцикл выбран из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, amino и фенила, и в частности, из 2- и 3-тиенила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена, ацила, такого как формил, циано и/или низшим алкилом, таким как метил.

Следует понимать, что в приведенных выше определениях, когда заместитель, такой как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} присоединен к остальной части молекулы через гетероатом или карбонил, то C1-12 мостиковая группа с прямой или разветвленной цепью, предпочтительно C1-4-алкиленовая или C2-12, предпочтительно C2-4-алкениленовая или C2-4-алкиниленовая мостиковая группа необязательно может быть расположена между гетероатомом или карбонилем и местом присоединения к остальной части молекулы.

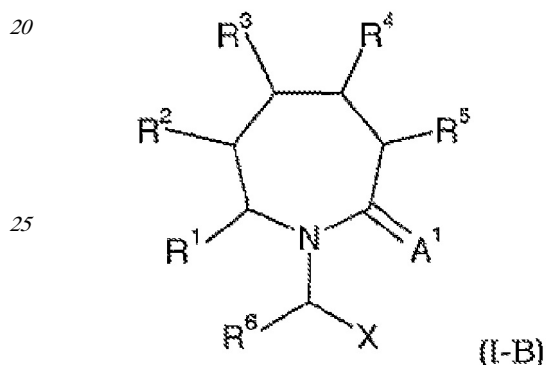
Термин "R заместитель" независимо относится к R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 .

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение формулы I является соединением, определение которого приведено выше, где n принимает значение, равное 0. Соединение представляет собой 6-членную

кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксо-пиперидинильное производное), где R^1 не присутствует, поскольку $n=0$, и изображается формулой (I-A).



15 В соответствии со следующим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение формулы I является соединением, определение которого приведено выше, где n принимает значение, равное 1. Соединение представляет собой 7-членную кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксо-азепанильное производное), где R^1 присутствует, поскольку $n=1$, и изображается формулой (I-B).



30 В соответствии с более предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, указанное соединение представляет собой соединение, определение которого приведено выше, где $n=0$, R^3 и/или R^4 отличны от атома водорода, а R^2 и R^5 обозначают атом водорода.

35 В соответствии с еще одним более предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, указанное соединение представляет собой соединение, определение которого приведено выше, где $n=1$, R^2 , R^3 и/или R^4 отличны от атома водорода, и где R^1 и R^5 представляют собой атом водорода.

40 В соответствии с еще более предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, указанное соединение представляет собой соединение, определение которого приведено выше, где только один заместитель R, выбранный из R^3 или R^4 , когда $n=0$, или из R^2 , R^3 или R^4 , когда $n=1$, отличен от атома водорода, а остальные заместители R представляют собой атом водорода. Авторы настоящего изобретения в данном случае имеют в виду моно-замещенные 2-тиоксо-пиперидинильные и 2-оксо-пиперидинильные или 2-тиоксо-азепанильные и 2-оксо-азепанильные производные.

45 В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединениями формулы I являются соединения, определение которых

приведено выше, где A^1 обозначает атом кислорода. Авторы настоящего изобретения в данном случае имеют в виду 2-оксо-пиперидинильные или 2-оксо-азепанильные производные.

5 В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединениями формулы I являются соединения, определение которых приведено выше, где X обозначает $CONR^7R^8$, в частности, $CONH_2$. Авторы настоящего изобретения в данном случае имеют в виду амидные производные 2-оксо(или тиоксо)-пиперидинила или 2-оксо(или тиоксо)-азепанила.

10 В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединениями формулы I являются соединения, определение которых приведено выше, где R^6 обозначает атом водорода, C1-4 алкил или группу CH_2-R^{6a} , где R^{6a} обозначает гетероцикл. Наиболее предпочтительно R^6 представляет собой C1-4 алкил, в частности, этил. В том случае, когда R^6 обозначает этил, авторы настоящего изобретения имеют в виду 2-(2-оксо(или тиоксо)-1-пиперидинил)бутанамидные или 2-(2-оксо(или тиоксо)-1-азепанил)бутанамидные производные.

15 В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединениями формулы I являются соединения, определение которых приведено выше, где атом углерода, к которому присоединен R^6 , имеет S-конфигурацию. В том случае, когда R^6 обозначает этил, A обозначает атом кислорода, а X представляет собой $-CONR^7R^8$, авторы настоящего изобретения имеют в виду (2S)-2-(2-оксо-1-пиперидинил)бутанамидные или (2S)-2-(2-оксо-1-азепанил)бутанамидные производные.

25 В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединениями формулы I являются соединения, определение которых приведено выше, где R^2 , когда $n=1$, R^3 и R^4 одинаковы или различны, и каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, нитро, нитроокси, циано, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, простой эфир, арил, гетероцикл, ацильное производное, сульфонильное производное или сульфинильное производное;

R^1 , когда присутствует, R^2 , когда $n=0$, и R^5 обозначают атом водорода;

35 R^6 обозначает атом водорода, алкил, арил или $-CH_2-R^{6a}$, где R^{6a} представляет собой арил, гетероцикл, атом галогена, гидроксид, амина, нитро или циано.

В соответствии с указанным предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение, как правило, таково, что когда R^6 обозначает бензил, X представляет собой $-COOCH_3$ и $n=1$, R^2 отличен от метила, когда R^3 и R^4 оба обозначают атом водорода, и R^4 отличен от метила, когда R^2 и R^3 оба обозначают атом водорода.

45 В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где R^2 , когда $n=1$, R^3 и R^4 могут быть одинаковыми или различными, и каждый независимо обозначает атом водорода; циано; карбокси; амидо;

C1-12-алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, атома галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклоалкила, ацила, арила и гетероцикла;

C2-12-алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

5 C2-12 алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила; ацильного производного формулы $-\text{CO}-\text{R}^{11}$, где R^{11} выбран из C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила, гетероцикла и арила;

10 сложный эфир формулы $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{11}$, где R^{11} выбран из C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила и арила;

гетероцикл, выбранный из триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиadiaзолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, amino, ацила и фенила; 15 арил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C1-6 алкокси, C1-6 алкилтио, amino, азидо, сульфонила, арила и нитро.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где R^2 , когда $n=1$, R^3 и R^4 могут быть 20 одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой атом водорода;

C1-7 алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, атома галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила;

25 C2-6 алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

30 C2-6 алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

гетероцикл, выбранный из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, amino и фенила;

35 фенил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из C1-6 алкила, галогензамещенного алкила, атома галогена, алкокси, amino, азидо, сульфонила, фенила и нитро.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где по крайней мере один из заместителей 40 R , выбранный из группы R^2 , R^3 и R^4 , когда $n=1$, или из группы R^3 и R^4 , когда $n=0$, независимо представляет собой C1-4-алкил или C3-7-циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, гидрокси, низшим алкилом и/или азидо.

45 В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где по крайней мере один из заместителей R , выбранный из группы R^2 , R^3 и R^4 , когда $n=1$, или из группы R^3 и R^4 , когда $n=0$, независимо представляет собой винил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена и/или низшим алкилом.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы R², R³ и R⁴, когда n=1, или из группы R³ и R⁴, когда n=0, независимо представляет собой этинил, пропинил или бутинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена и/или низшим алкилом.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы R², R³ и R⁴, когда n=1, или из группы R³ и R⁴, когда n=0, независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, низшим алкилом, азидо и/или нитро.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы R², R³ и R⁴, когда n=1, или из группы R³ и R⁴, когда n=0, независимо представляет собой 2- или 3-тиенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, ацилом, циано и/или низшим алкилом.

В соответствии с наиболее предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы R³, R⁴ и R², когда n=1, или из группы R³ и R⁴, когда n=0, представляет собой гидроксиметил, пропил, бутил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,2-трифторэтил, циклопропилметил, иодметил, азидометил, 2-тиенил, 3-тиенил, фенил, 3-хлорфенил, 3-азидофенил, 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил, 2,2-дихлорвинил, 2-этинил, 5-метил-2-тиенил, 5-формил-2-этинил, 5-циано-2-тиенил, 3-бром-2-тиенил, 4-метил-2-тиенил, 3,3,3-трифтор-1-пропинил, 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил, 1-бутинил, 2,2-дифторпропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил и 2-иод-2,2-дифторэтил.

В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где R¹, R², R⁴ и R⁵ обозначают атом водорода.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где R¹, R², R³ и R⁵ обозначают атом водорода.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, соединение определено выше, где n=1, а R¹, R³, R⁴ и R⁵ обозначают атом водорода.

Во всех вышеуказанных границах, когда атом углерода, к которому присоединен R⁶, является асимметричным, то он предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

Отдельные примеры соединений, пригодных для применения в способах и композициях по данному изобретению, как определено выше, выбраны из группы, которая включает:

- 2-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
- 2-(2-оксо-5-пропил-1-пиперидинил)бутанамид,
- 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифторпропил)-1-пиперидинил]бутанамид,
- 2-[5-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
- 2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
- 2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
- 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил)бутанамид,

- 2-[2-оксо-5-(2-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[2-оксо-5-(3-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
5 2-[5-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-(5-этинил-2-оксо-1-пиперидинил)бутанамид,
2-[5-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
10 2-[5-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамид,
15 2-[2-оксо-5-(1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
20 2-[5-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(гидроксиметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-(2-оксо-4-пропил-1-пиперидинил)бутанамид,
2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-пиперидинил]бутанамид,
25 2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-(2-оксо-4-фенил-1-пиперидинил)бутанамид,
2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамид,
30 2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
35 2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-(4-этинил-2-оксо-1-пиперидинил)бутанамид,
2-[4-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
40 2-[4-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[2-оксо-4-(1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
45 2-[4-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,

- 2-[4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
2-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-(2-оксо-5-пропил-1-азепанил)бутанамид,
5 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-(2-оксо-5-фенил-1-азепанил]бутанамид,
10 2-[2-оксо-5-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамид,
2-[2-оксо-5-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
15 2-[5-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-(5-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамид,
2-[5-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
20 2-[5-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил]бутанамид,
2-[2-оксо-5-(1-пропинил)-1-азепанил]бутанамид,
25 2-[5-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
30 2-[5-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[6-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-(2-оксо-6-пропил-1-азепанил)бутанамид,
2-[2-оксо-6-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил]бутанамид,
35 2-[6-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[6-(иодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[6-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-(2-оксо-6-фенил-1-азепанил)бутанамид,
2-[2-оксо-6-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамид,
40 2-[2-оксо-6-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамид,
2-[6-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[6-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[6-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[6-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
45 2-[6-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-(6-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамид,
2-[6-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
2-[6-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,

- 2-[6-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[6-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[6-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[2-оксо-6-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил]бутанамид,
 5 2-[2-оксо-6-(1-пропинил)-1-азепанил]бутанамид,
 2-[6-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[6-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[6-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[6-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 10 2-[6-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[6-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[6-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-(2-оксо-4-пропил-1-азепанил)бутанамид,
 15 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-(2-оксо-4-фенил-1-азепанил)бутанамид,
 20 2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамид,
 2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 25 2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-(4-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамид,
 2-[4-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 30 2-[4-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил]бутанамид,
 2-[2-оксо-4-(1-пропинил)-1-азепанил]бутанамид,
 35 2-[4-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 40 2-[4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид,
 2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид.

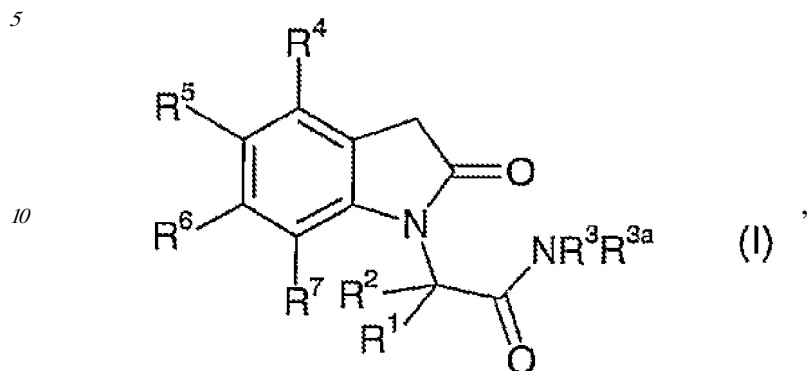
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения, пригодны для применения в способах и композициях по настоящему в изобретению, выбраны из группы, которая включает:

- 45 (2S)-2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
 (2S)-2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил)бутанамид,
 (2S)-2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,

2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид.

iii) Международная патентная заявка WO 2004/087658:

Соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль или их стереоизомерные формы,



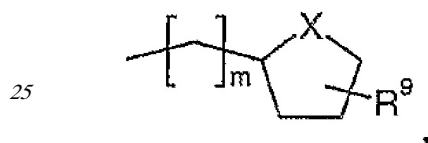
15

где

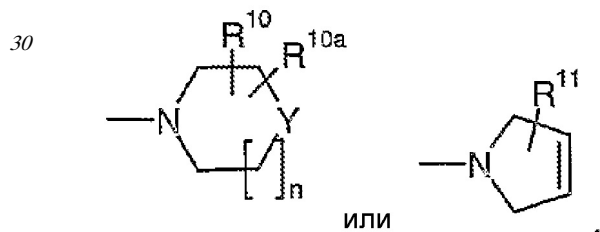
R^1 обозначает атом водорода,

R^2 означает атом водорода или C1-20-алкил,

20 R^3 обозначает атом водорода, C1-20-алкил, C4-8-циклоалкил, C5-8-циклоалкенил, арил, ароматический или неароматический гетероцикл, C1-20-алкокси или группу формулы: $-W-R^8$, R^{3a} обозначает атом водорода, C1-20-алкил или группу формулы:



или NR^3R^{3a} обозначает группу формулы:



R^4 обозначает атом водорода,

40 R^5 обозначает атом водорода; нитро; атом галогена; азидо; циано; -S-C1-4-алкил; -SO-C1-4-алкил; -SO₂-C1-4-алкил; -SONH₂, C1-20-алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена; или C1-20 алкокси, незамещенный или замещенный атомом галогена,

R^6 обозначает атом водорода, C1-20-алкил или атом галогена,

R^7 обозначает атом водорода, C1-20-алкил или атом галогена,

W представляет собой C1-12-алкилен, -NH- или -NHC(=O)-,

45 X представляет собой O, S или NH,

Y обозначает O, S, -CR¹²R¹³-, -NR¹⁴- или -C(=O)-,

R^8 обозначает арил или гетероцикл,

R^9 , R^{10} , R^{10a} и R^{11} независимо выбраны из атома водорода, C1-4-алкила, атома галогена, гидроксид или метоксикарбонила,

или R^{10} и R^{10a} вместе образуют C3-6-алкилен;

5 R^{12} обозначает атом водорода, C1-4-алкил, атом галогена или гидроксид,

R^{13} обозначает атом водорода,

или $CR^{12}R^{13}$ обозначает диоксоланил,

R^{14} обозначает арил, гетероцикл или группу формулы $-V-R^{15}$,

10 V обозначает C₁₋₂₂-алкилен,

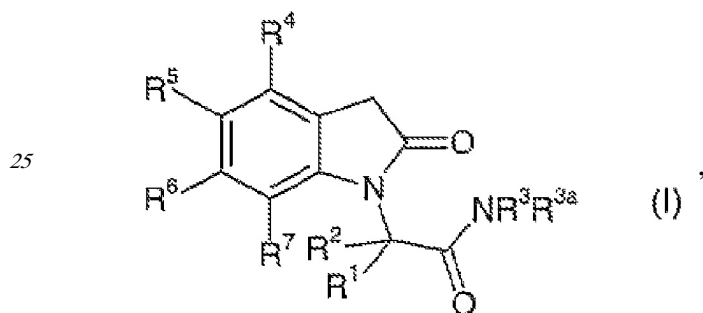
R^{15} обозначает арил или гетероцикл,

m принимает значение от 1 до 4,

n равно 0 или 1,

15 и по крайней мере один из R^5 , R^6 или R^7 отличен от атома водорода, когда R^2 обозначает атом водорода, R^3 обозначает H или 2,6-диизопропилфенил, а R^{3a} обозначает H.

В соответствии с другим аспектом, соединение представляет собой соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомерные формы,



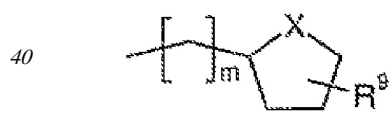
30 где

R^1 обозначает атом водорода,

R^2 обозначает атом водорода или C1-20-алкил,

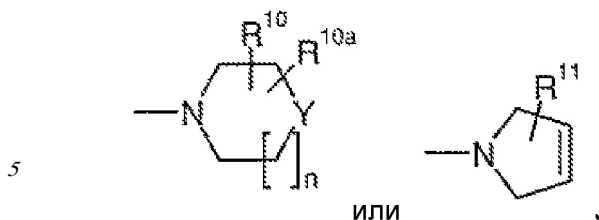
35 R^3 обозначает атом водорода, C1-20-алкил, C4-8-циклоалкил, C5-8-циклоалкенил, арил, ароматический или неароматический гетероцикл, C1-20-алкокси или группу формулы $-W-R^8$,

R^{3a} обозначает атом водорода, C1-20-алкил или группу формулы:



или NR^3R^{3a} обозначает группу формулы:

45



R^4 обозначает атом водорода,

10 R^5 обозначает атом водорода; нитро; атом галогена; C1-20-алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена; или C1-20 алкокси, незамещенный или замещенный атомом галогена,

R^6 обозначает атом водорода, C1-20-алкил или атом галогена,

R^7 обозначает атом водорода, C1-20-алкил или атом галогена,

15 W обозначает C1-12-алкилен, -NH- или -NHC(=O)-,

X обозначает O, S или NH,

Y обозначает O, S, $-CR^{12}R^{13}-$, $-NR^{14}-$ или $-C(=O)-$,

R^8 обозначает арил или гетероцикл,

20 R^9 , R^{10} , R^{10a} и R^{11} независимо выбраны из атома водорода, C1-4-алкила, атома галогена, гидрокси или метоксикарбонила,

или R^{10} и R^{10a} вместе образуют C3-6-алкилен,

R^{12} обозначает атом водорода, C1-4-алкил, атом галогена или гидрокси,

25 R^{13} обозначает атом водорода,

или $CR^{12}R^{13}$ обозначает диоксоланил,

R^{14} обозначает арил, гетероцикл или группу формулы $-V-R^{15}$,

V обозначает C1-12-алкилен,

30 R^{15} обозначает арил или гетероцикл,

m принимает значения от 1 до 4,

n равно 0 или 1,

и по крайней мере один из R^5 , R^6 или R^7 отличен от атома водорода, когда R^2 обозначает атом водорода, R^3 обозначает H или 2,6-диизопропилфенил, а R^{3a} обозначает H.

40 Термин "алкил", в данном описании включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие неразветвленные, разветвленные или циклические фрагменты, или их комбинации и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода и более предпочтительно 1-4 атомов углерода для нециклического алкила и 3-8 атомов углерода для циклоалкила. Алкильные фрагменты необязательно могут быть замещены от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидрокси, алкокси, алкоксикарбонила, сложного эфира или алкиламино. Предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, n-пропил, изопропил, трифторметил, n-бутил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил и 3-(диметиламино)пропил.

45 Термин "циклоалкил" в данном описании относится к одновалентной группе, содержащей от 3 до 18 атомов углерода, предпочтительно 4-8 атомов углерода,

полученной из насыщенного циклического или полициклического углеводорода, которая может быть замещена любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь один или несколько заместителей, выбранных из группы, которая описана выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкильной группой является циклогептил.

Термин "алкилен" в данном описании обозначает двухвалентную алкильную группу, имеющую неразветвленные или разветвленные фрагменты, которая содержит 1-12 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода, и которая необязательно замещена любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из группы, которая описана выше для алкильных групп. Предпочтительными алкиленовыми группами являются метилен, этилен, гидроксипропилен, триметилен и пропилен.

Термин "циклоалкенил" в данном описании обозначает циклический ненасыщенный углеводородный радикал, имеющий по крайней мере одну двойную связь, и содержащий 4-20 атомов углерода, предпочтительно 5-8 атомов углерода, который может быть замещен любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из группы, которая описана выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкенильной группой является 6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил.

Термин "арил" в данном описании включает органический радикал, который получен из ароматического углеводорода, имеющего 1-3 цикла и содержащего 6-30 атомов углерода, путем удаления одного атома водорода, такой как фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксид, нитро, C1-6-алкила, C1-6-алкокси, C1-6-алкилсульфонил, трифторметилтио или пиридинилалкила. Арильными радикалами предпочтительно являются фенильные радикалы. Предпочтительными арильными группами являются фенил, 3-гидроксифенил, 3-фторфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 4-гидроксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 3-(2-пиридин-2-илэтил)фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, 4-метилсульфонилфенил, 2-нитрофенил, 2-хлор-6-фторфенил, 2-(трифторметил)тио]фенил, 2-хлорфенил или 4-бромфенил.

Термин "атом галогена" в данном описании, включает атомы Cl, Br, F, I.

Термин "нитро" в данном описании представляет собой группу формулы $-\text{NO}_2$.

Термин "гидрокси" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{OH}$.

Термин "алкокси" в данном описании представляет собой группу формулы $-\text{OR}^b$, где R^b представляет собой алкильную группу, определение которой приведено выше.

Термин "сложный эфир" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{COOR}^c$, где R^c представляет собой алкильную группу или арильную группу, определение которых приведено выше.

Термин "алкоксикарбонил" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{COOR}^d$, где R^d означает алкильную группу, определение которой приведено выше.

Термин "амино" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{NH}_2$.

Термин "алкиламино" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{NHR}^e$ или $-\text{NR}^e\text{R}^f$, где R^e и R^f обозначают алкильную группу, определение которой приведено выше.

Термин алкилсульфонил в данном описании обозначает группу формулы $-\text{SO}_2\text{-R}^g$,

где R^8 представляет собой C1-4-алкил.

Термин "гетероцикл" в данном описании включает ароматический или неароматический циклоалкильный или циклоалкенильный остаток, как определено выше, имеющий по крайней мере один атом O, S и/или N, который прерывает карбоциклическую кольцевую структуру и при этом не обязательно один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть замещен карбонилем.

Неограничивающими примерами ароматических гетероциклов являются пиразолил, фурил, имидазолил, триазолил, оксазолил, пиридинил, пирролил, тиенил, изотиазолил, бензимидазолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, оксадиазол, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, изоиндолил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, хиначолинил, хинолизинил, нафтиридинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, индолил, индолизинил, пуридил, карбазолил, тиено(2,3-b)фуранил, тиантренил, бензотиазолил, бензоксазолил, циннолинил, хиноксалинил, фенотиазинил, изохроманил и ксантенил, необязательно замещенный от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксильной, тиольной, амино-, нитро-, циано-, азидо-, C1-6-алкокси-, C1-6-алкилтио-, C1-6-алкил-, C1-6-галогеналкил-, формил- или сложного эфира. Более предпочтительными ароматическими гетероциклами являются пиразолил, фурил, имидазолил, триазолил, оксазолил и пиридинил.

Неограничивающими примерами неароматических гетероциклов являются тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, тиазолидинил, индолинил, тетрагидробензазоцинил, дигидроизохроменил, тетрагидропиранил, оксооктагидрохинолинил, диоксоланил, 1-оксаспиро(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, 8-гиабицикло[3.2.1]циклооктанил, 1,4-дителипанил, тетрагидро-2H-тиопиранил, азепанил и азоканил, необязательно замещенный от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксильной, тиольной, амино-, нитро-, циано-, азидо-, C1-6-алкокси-, C1-6-алкилтио-, C1-6-алкил-, C1-6-галогеналкил-, формил- или сложного эфира. Более предпочтительными неароматическими гетероциклами являются тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, тиазолидинил, индолинил, тетрагидро-1-бензазоцин-1(2H)-ил, 3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил, тетрагидропиранил, оксооктагидрохинолинил и диоксоланил. Термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические, спиро группы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя циклами, независимо выбранными из арильного цикла, циклоалкильного цикла, циклоалкенильного цикла или другого моноциклического гетероциклического кольца, или в которых моноциклическая гетероциклическая группа присоединена алкиленовой мостиковой группой, например, хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил и 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

Термин "пиридинилалкил" в данном описании представляет собой группу формулы $-R^h$ -пиридинил, в которой R^h обозначает C1-4-алкилен.

Термин "азидо" в данном описании обозначает группу формулы $-N_3$.

Термин "циано" в данном описании обозначает группу формулы $-CN$.

В общем случае, R^2 обозначает атом водорода или C1-4-алкил.

Предпочтительно R^2 представляет собой атом водорода, метил или этил. Более

предпочтительно R^2 представляет собой атом водорода или метил.

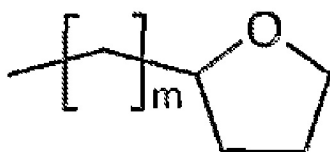
В общем случае, R^3 означает атом водорода; C1-6-алкил, незамещенный или замещенный от 1 до 5 заместителями, выбранными из атом галогена, гидроксид, алкокси, алкоксикарбонила или алкиламино; C5-7-циклоалкил; (гидроксиметил)циклогексенил; фенил, незамещенный или замещенный от 1 до 5 заместителями, выбранными из атом галогена, C1-4-алкила, гидроксид, метокси, нитро, метилсульфонила, трифторметилтио или пиридинилалкила; пиридинил, незамещенный или замещенный с помощью метокси; триазолил; C1-4-алкокси; или группу формулы $-W-R^8$, где:

В общем случае, W представляет собой C1-4-алкилен, незамещенный или замещенный атомом галогена, гидроксид, C1-4-алкилом или алкокси; $-NH-$ или $-NHC(=O)-$; и

R^8 обозначает фенил, незамещенный или замещенный от 1 до 5 заместителями, выбранными из атома галогена, C1-4-алкила, гидроксид, метокси, нитро, метилсульфонила или трифторметилтио; фурил, незамещенный или замещенный метилом; пиразолил; пиридинил; морфолинил; тетрагидробензазоцинил; пиперидинил, незамещенный или замещенный метилом; дигидроизохроменил или дигидроимидазолил.

Предпочтительно R^3 обозначает атом водорода, н-бутил, циклогептил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил, 3-(диметиламино)пропил, 6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил, 3-гидроксифенил, 3-фторфенил, 3-(2-пиридин-2-илэтил)фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, бензил, 4-гидрокси-3-метоксибензил, 4-метилсульфонилбензил, 2-нитробензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2-[(трифторметил)тио]бензил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-(3,4-диметоксифенил)этил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, (4-бромфенил)амино, пиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, пиридин-4-илметил, (5-метил-2-фурил)метил, 3-(1H-пиразол-1-ил)пропил, 2-морфолин-4-илэтил, 2-((3,4,5,6-тетрагидро-1-бензазоцин-1(2H)-ил)пропил, 2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил, 3,4-дигидро-1H-изохромен-1-илметил, метокси, (4-пиридинилкарбонил)амино или 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино. Более предпочтительно R^3 обозначает атом водорода.

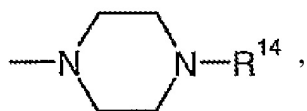
В общем случае R^{3a} обозначает атом водорода, C1-4-алкил или группу формулы



где m принимает значения от 1 до 4.

Предпочтительно R^{3a} обозначает атом водорода, метил или тетрагидрофуран-2-илметил. Более предпочтительно R^{3a} обозначает атом водорода.

В другом варианте осуществления изобретения NR^3R^{3a} представляет собой пиперидинил, незамещенный или замещенный с помощью гидроксид; тиоморфолинил; тиазолидинил, незамещенный или замещенный C1-4-алкоксикарбонил; 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил; 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил; 4-оксооктагидро-1(2H)-хинолинил; или группу формулы:



5 в которой R^{14} обозначает пиридилил; фенил, незамещенный или замещенный атом галогена, гидроксигруппа, С1-4-алкилом; или группу формулы $-V-R_{15}$, где V представляет собой незамещенный С1-4-алкилен, а R^{15} обозначает фенил или морфолинил.

10 В предпочтительном варианте осуществления изобретения NR^3R^{3a} представляет собой 4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил, 4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил, 4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил, 4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил, 4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил, 3-гидроксипиперидин-1-ил, тиоморфолин-4-ил, 4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин-3-ил, 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил или 4-оксооктагидро-1(2Н)-хинолинил.

15 В общем случае, R^5 обозначает атом водорода, нитро, атом галогена, С1-4-алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, или С1-4-алкокси, незамещенный или замещенный атом галогена.

20 Предпочтительно R^5 обозначает атом водорода, метил, этил, трифторметил, трифторметокси, н-пропил, изопропил, нитро или атом галогена. Более предпочтительно R^5 обозначает атом галогена или трифторметил.

В общем случае, R^6 обозначает атом водорода, С1-6-алкил или атом галогена.

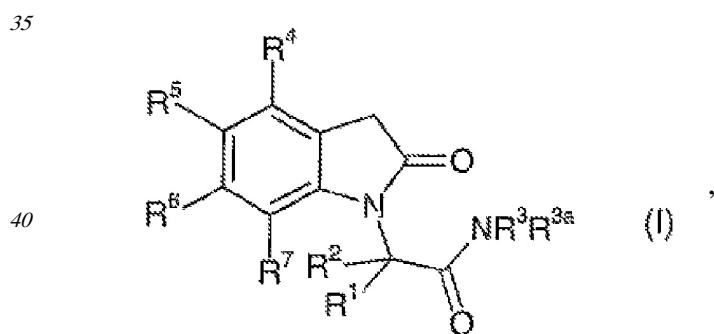
25 Предпочтительно R^6 обозначает атом водорода, метил или Cl. Более предпочтительно R^6 обозначает атом водорода.

В общем случае, R^7 обозначает атом водорода, метил или атом галогена.

30 Предпочтительно R^7 обозначает атом водорода, метил, Br, F или Cl. Более предпочтительно R^7 обозначает атом водорода, Br или F.

Особенно предпочтительными являются комбинации одного или нескольких указанных групп соединений.

35 В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение представляет собой соединение, которое имеет формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомеры формы,



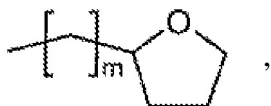
45 где R^1 обозначает атом водорода,

R^2 обозначает атом водорода или С1-4-алкил,

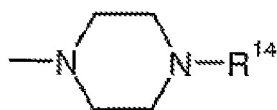
R^3 обозначает атом водорода, С1-6-алкил, незамещенный или замещенный от 1 до 5 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, алкокси, алкоксикарбонил

или алкиламино; C5-7-циклоалкил; (гидроксиметил)циклогексенил; фенил, незамещенный или замещенный от 1 до 5 заместителями, выбранными из атома галогена, C1-4-алкила, гидрокси, метокси, нитро, метилсульфонил, трифторметилтио или пиридинилалкила; пиридинил, незамещенный или замещенный с помощью метокси; триазилил; C1-4-
 5 алкокси; или группу формулы $-W-R^8$,

R^{3a} обозначает атом водорода, C1-4-алкил или группу формулы



или NR^3R_{3a} представляет собой пиперидинил, незамещенный или замещенный с помощью гидрокси; тиоморфолинил; тиазолидинил, незамещенный или замещенный C1-4-алкоксикарбонилем; 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-
 15 8-ил, 4-оксооктагидро-1(2H)-хинолинил; или группу формулы



R^4 обозначает атом водорода,

R^3 обозначает атом водорода; нитро; атом галогена; C1-4-алкил, незамещенный или замещенный атом галогена; или C1-4-алкокси, незамещенный или замещенный атом галогена,

R^6 обозначает атом водорода, C1-6-аллил или атом галогена,

R^7 обозначает атом водорода, метил или атом галогена,

W представляет собой C1-4-алкилен, незамещенный или замещенный атом галогена, гидрокси, C1-4-алкилом или алкокси; -NH-; или -NHC(=O)-;

R^8 обозначает фенил, незамещенный или замещенный от 1 до 5 заместителями, выбранными из атома галогена, C1-4-алкила, гидрокси, метокси, нитро, метилсульфонил или трифторметилтио; фурил, незамещенный или замещенный метилом; пирозолил; пиридинил; морфолинил; тетрагидробензазоцинил; пиперидинил, незамещенный или замещенный метилом; дигидроизохроменил или дигидроимидазолил,

R^{14} обозначает пиридинил; фенил, незамещенный или замещенный атомом галогена, гидрокси, C1-4-алкилом; или группу формулы $-V-R^{15}$,

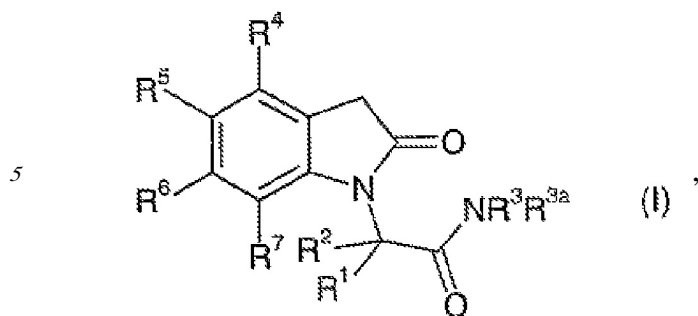
V представляет собой незамещенный C1-4-алкилен,

R^{15} означает фенил или морфолинил,

m принимает значения от 1 до 4,

и по крайней мере один из R^5 , R^6 или R^7 отличен от атома водорода, когда R^2 представляет собой атом водорода, R^3 обозначает H или 2,6-диизопропилфенил, а R^{3a} обозначает H.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение имеет формулу I или является его фармацевтически приемлемой солью или стереоизомерными формами,



10 где

R^1 обозначает атом водорода,

R^2 обозначает атом водорода, метил или этил,

R^3 обозначает атом водорода, н-бутил, циклогептил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил,
 15 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-
 гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил, 3-(диметиламино)пропил, 6-
 (гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил, 3-гидроксифенил, 3-фторфенил, 3-(2-пиридин-2-
 илэтил)фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, бензил, 4-гидрокси-3-
 метоксибензил, 4-метилсульфонилбензил, 2-нитробензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2-[
 20 (трифторметил)тио]бензил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-(3,4-диметоксифенил)этил, 2-(2-
 хлорфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, (4-бромфенил)амино, пиридин-3-ил, 6-
 метоксипиридин-3-ил, 4Н-1,2,4-триазол-3-ил, пиридин-4-илметил, (5-метил-2-фурил)
 метил, 3-(1Н-пиразол-1-ил)пропил, 2-морфолин-4-илэтил, 2-((3,4,5,6-тетрагидро-1-
 бензаоцин-1(2Н)-ил)пропил, 2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил, 3,4-дигидро-1Н-изохромен-
 25 1-илметил, метокси, (4-пиридинилкарбонил)амино или 4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-
 иламино,

R^{3a} обозначает атом водорода, метил или тетрагидрофуран-2-илметил, или NR^3R^{3a} ,
 4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил, 4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил, 4-(4-гидроксифенил)
 пиперазин-1-ил, 4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил, 4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-
 30 ил, 3-гидроксипиперидин-1-ил, тиоморфолин-4-ил, 4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин-
 3-ил, 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил или 4-
 оксооктагидро-1(2Н)-хинолинил,

R^4 обозначает атом водорода,

35 R^5 обозначает атом водорода, метил, этил, трифторметил, трифторметокси, н-пропил,
 изопропил, нитро или атом галогена,

R^6 обозначает атом водорода, метил или Cl,

R^7 обозначает атом водорода, метил, Br, F или Cl,

40 и по крайней мере один из R^5 , R^6 или R^7 отличен от атома водорода, когда R^2
 обозначает атом водорода, R^3 обозначает H или 2,6-диизопропилфенил, а R^{3a} обозначает
 H.

Более предпочтительно R^2 обозначает атом водорода или метил, R^3 обозначает атом
 45 водорода, R^{3a} обозначает атом водорода, R^5 обозначает атом галогена или
 трифторметил, R^6 обозначает атом водорода, а R^7 обозначает атом водорода, Br или
 F.

Во всех вышеуказанных границах, в том случае, когда R^2 обозначат C1-C20-алкил,

то атом углерода, к которому присоединен R², предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

В некоторых вариантах его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая

5 включает: 2-(5-иод-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5,7-дибром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-нитро-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; (2R)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; 2-[2-оксо-5-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]ацетамид; 2-(5-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(2-оксо-5-пропил-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-[2-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]ацетамид; 2-(5,6-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(7-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)бутанамид; (+)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)бутанамид; (-)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)бутанамид; 2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; (+)-2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; (-)-2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; 2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; (-)-2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; (+)-2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамид; 2-(5-хлор-7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(3-гидроксифенил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(3-фторфенил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-[3-(2-пиридин-2-илэтил)фенилацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-[6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамид; 5-хлор-1-[2-оксо-2-(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он; 5-хлор-1-{2-[4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-дигидро-2H-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(4-гидрокси-3-метоксибензил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид; 5-хлор-1-[2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N'-изоникотиноилацетоксигидразид; 5-хлор-1-(2-оксо-2-тиоморфолин-4-илэтил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-[4-(метилсульфонил)бензил]ацетамид; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетил]октагидрохинолин-4(1H)-он; N'-(4-бромфенил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетоксигидразид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид; N-бутил-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-[3-(диметиламино)пропил]ацетамид; 5-хлор-1-{2-оксо-2[4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил]этил}-1,3-дигидро-2H-индол-2-он; этил {[5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетил]амино}ацетат; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(3-этоксипропил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(2-фторэтил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)

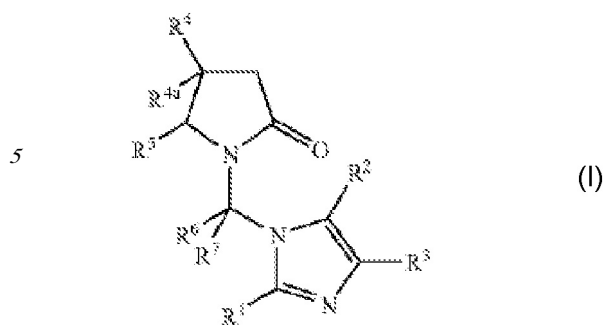
-N-(3,4-диметилфенил)ацетамид; N-(4-трет-бутилфенил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[1-(гидроксиметил)пропил]ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид; 5-хлор-1-[2-[4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[(5-метил-2-фурил)метил]ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[3-(1Н-пиразол-1-ил)пропил]ацетамид; метил 3-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетил]-1,3-тиазолидин-4-карбоксилат; 5-хлор-1-[2-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N'(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)ацетоксигидразид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[2-(2-хлорфенил)этил]ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[2-(4-метилфенил)этил]ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(2-морфолин-4-илэтил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[2-(3,4,5,6-тетрагидро-1-бензазоцин-1(2Н)-ил)пропил]ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил]ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(2-нитробензил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-илметил)ацетамид; N-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамид; N-бензил-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-метилацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-{2-[(трифторметил)тио]бензил}ацетамид; 5-хлор-1-[2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-циклогептилацетамид; 5-хлор-1-[2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; и 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-пиридин-3-илацетамид.

В некоторых вариантах его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: 2-(5-иод-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамид; 2-(5,7-дибром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамид; (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамид; 2-[2-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил]ацетамид и 2-(5-хлор-7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамид.

В другом варианте его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамид и (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамид.

iv) Патент США № 7244747:

Соединение, имеющее формулу I или его фармацевтически приемлемая соль

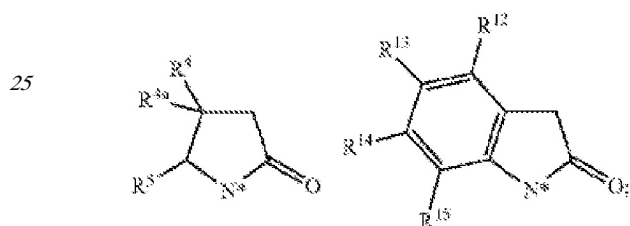


где R^1 обозначает атом водорода, C_{1-20} -алкил, C_{3-8} циклоалкил, атом галогена, гидрокси, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, гуанидин, aminoпроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, арил или гетероцикл;

15 R^2 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, алкокси, amino, атом галогена, гидрокси, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат или арил;

R^3 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, алкокси, amino, атом галогена, гидрокси, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат или арил;

20 или R^2 и R^3 могут образовывать вместе с имидазольного кольца следующий 1H-бензимидазольный цикл



R^4 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, арил, азидо, алкоксикарбониламино, арилсульфонилокси или гетероцикл;

R^{4a} обозначает атом водорода или C_{1-20} алкил;

35 или R^4 и R^{4a} могут вместе образовывать C_{3-8} циклоалкил;

R^5 обозначает атом водорода;

или R^4 , R^{4a} и R^5 вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом могут образовывать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл.

40 R^6 обозначает атом водорода или C_{1-20} алкил;

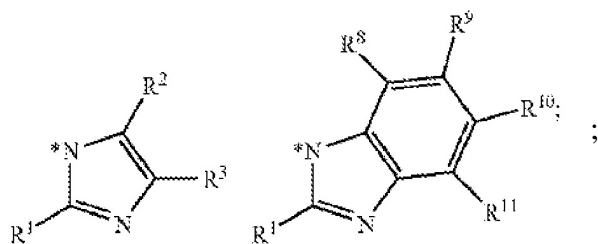
R^7 обозначает атом водорода;

или R^6 и R^7 связаны друг с другом и образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^8 обозначает атом водорода, атом галогена, нитро, циано, C_{1-20} алкил или алкокси;

45 R^9 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, атом галогена, гидрокси, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, aminoпроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил или арилсульфинил;

5



R⁴ обозначает атом водорода, C₁₋₂₀ алкил, C₂₋₁₂ алкенил или арил;

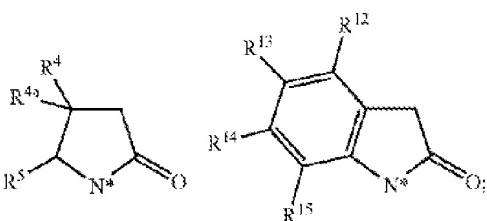
10

R^{4a} обозначает атом водорода;

R⁵ обозначает атом водорода;

или R⁴, R^{4a} и R⁵ могут вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом образовывать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл

15



20

R⁶ обозначает атом водорода или C₁₋₂₀ алкил;

R⁷ обозначает атом водорода; или R⁶ и R⁷ связаны друг с другом и образуют C₃₋₆ циклоалкил;

25

R⁸ обозначает атом водорода;

R⁹ обозначает атом водорода, C₁₋₂₀ алкил, атом галогена или алкокси;

30

R¹⁰ обозначает атом водорода, C₁₋₂₀ алкил, атом галогена или циано;

R¹¹ обозначает атом водорода;

R¹² обозначает атом водорода или атом галогена;

R¹³ обозначает атом водорода, атом галогена, гетероцикл или C₁₋₂₀ алкил;

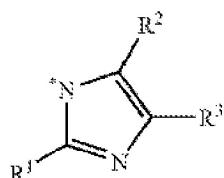
35

R¹⁴ обозначает атом водорода;

R¹⁵ обозначает атом водорода;

при условии, что R⁴ отличен от атома водорода, когда

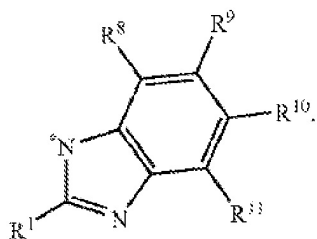
40



45

представляет собой группу формулы

5



10

15

20

25

Термин "алкил" в данном описании обозначает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие прямую (неразветвленную), либо разветвленную или циклическую структуру или их комбинации, и содержащую 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода; более предпочтительно алкильные группы содержат 1-3 атома углерода. Алкильные группы могут быть необязательно замещены от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая включает атом галогена, гидроксигруппу, циано-, азидо-, арилокси-, алкокси-, алкилтио-, алканоиламино-, арилкарбониламино-, аминакарбонил-, метиламинакарбонил-, диметиламинакарбонил или арил. Обычно в данном описании алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1-этилпропил, н-гептил, 2,4,4-триметилпентил, н-децил, хлорметил, трифторметил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил, (4-хлорфеноксигруппа)метил, бензил, 2-фенилэтил или 2-(метилтио)этил. Предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1-этилпропил, 2,4,4-триметилпентил, хлорметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил или 2-(метилтио)этил. Более предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, азидометил или трифторметил. Наиболее предпочтительными алкильными группами являются метил или н-пропил.

30

35

Термин "циклоалкил", в данном описании, обозначает одновалентную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, обычно содержащую 3-6 атомов углерода, которую получают из насыщенного циклического углеводорода, и она может быть замещена любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из группы, которые описаны выше для алкильных групп. Предпочтительными циклоалкильными группами являются циклопропил и циклогексил.

40

45

Термин "алкенил" в данном описании обозначает неразветвленные, разветвленные или циклические ненасыщенные углеводородные радикалы или их комбинации, которые имеют, по меньшей мере, одну двойную углерод-углеродную связь, содержащие 2-12 атомов углерода, предпочтительно содержащие 2-4 атомов углерода. Алкенильные группы необязательно замещены любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из группы, которые описаны выше для алкильных групп. Обычно алкенильная группа представляет собой этенил (винил), необязательно замещенный от 1 до 3 атомами галогена. В данном случае предпочтительной алкенильной группой является 2,2-дифторвинил.

Термин "алкинил" в данном описании обозначает неразветвленные, разветвленные или циклические углеводородные радикалы или их комбинации, которые имеют, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь, содержащие 2-12 атомов углерода, предпочтительно содержащие 2-6 атомов углерода и необязательно

замещенные любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из группы, которые описаны выше для алкильных групп. Обычно алкенильная группа представляет собой галогеналкинильную группу (галоалкинильную группу).

5 Группы, которые определяются приставками, такими как "втор", "изо", "трет" и т.п. (например, "изопропил", "втор-бутил"), являются разветвленными производными.

Термин "арил" в данном описании определяется как фенил, необязательно замещенный от 1 до 4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, циано, алкокси, алкилтио, C₁₋₃ алкила или азидо, предпочтительно из атома галогена
10 или азидо. Обычно в данном случае арильными группами являются фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил.

Предпочтительно арильными группами являются фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил,
15 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительными арильными группами являются фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

20 Термин "гетероцикл" в данном описании определяется как включающий ароматический или неароматический циклоалкильный фрагмент, как указано выше, имеющий по крайней мере один атом O, S и/или N, который прерывает карбоциклическую кольцевую структуру. Гетероциклические кольцевые фрагменты могут быть замещены алкильными группами или атомами галогена, и необязательно
25 один из атомов углерода в карбоциклической кольцевой структуре может быть замещен карбонилем. Обычно гетероциклами являются 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-тетрагидрофуранил, 1Н-пиррол-2-ил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-2-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил, 5-хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 3,5-диметил-4-изотиазил,
30 1Н-имидазол-2-ил, 1-метил-1Н-имидазол-2-ил, 4-метил-1Н-имидазол-5-ил или 2-метил-1,3-тиазол-4-ил. Предпочтительными гетероциклами являются 1Н-имидазол-2-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиррол-2-ил.

Термин "атом галогена" в данном описании включает атом хлора, брома, фтора и
35 иода. Обычно атом атомами галогена являются хлор, бром и фтор. Предпочтительными атомами галогена являются фтор, бром и хлор.

Термин "гидрокси" используемый в данном описании обозначает группу формулы -ОН.

40 Термин "алкокси" в данном описании обозначает группу формулы -OR^a, где R^a представляет собой алкильную группу, значение которой определено выше. Предпочтительной алкокси группой является метокси.

Термин "арилокси" в данном описании обозначает группу формулы -OR^b, где R^b представляет собой арильную группу, значение которой определено выше.
45 Предпочтительной арилокси группой является фенокси.

Термин "сложный эфир" в данном описании обозначает группу формулы -COOR^c, где R^c представляет собой алкильную группу или арильную группу, как указано выше. Предпочтительной группы сложноэфирной группой является метоксикарбонил.

Термин "амидо" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{CONH}_2$.

Термин "амино" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{NH}_2$.

Термин "аминопроизводное" в данном описании обозначает алкиламино группу или ариламино группу, где значения терминов "алкил" и "арил" определены выше.

Термин "циано" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{CN}$.

Термин "нитро" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{NO}_2$.

Термин "азидо" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{N}_3$.

Термин "гуанидин" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

Термин "алкилтио" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{SR}^d$, где R^d обозначает алкильную группу, значение которой указано выше. Предпочтительной алкилтио группой является метилтио.

Термин "алкилсульфонил" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e$,

где R^e представляет собой алкильную группу, значение которой указано выше.

Предпочтительной алкилсульфонильной группой является метилсульфонил.

Термин "алкилсульфинил" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^f$, где R^f представляет собой алкильную группу, значение которой определено выше.

Предпочтительной алкилсульфинильной группой является метилсульфинил.

Термин "арилтио" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{SR}^g$, где R^g обозначает арильную группу, значение которой определено выше.

Термин "арилсульфонил" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^h$,

где R^h представляет собой арильную группу, значение которой определено выше.

Термин "арилсульфинил", в данном описании, обозначает группу формулы $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^i$, где R^i представляет собой арильную группу, значение которой определено выше.

Термин "карбамат" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, где R^j обозначает алкил или арил, значение которых определено выше. Обычно карбаматными группами являются (пропоксикарбонил)амино или (бензилоксикарбонил)амино. Предпочтительной карбаматной группой является (бензилоксикарбонил)амино.

Термин "алканоиламино" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^k$, где R^k обозначает алкильную группу, значение которой определено выше.

Термин "(арилкарбонил)амино" в данном описании обозначает группу формулы $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^m$, где R^m представляет собой арильную группу, значение которой определено выше. Предпочтительной (арилкарбонил)амино является бензоиламино.

Обычно R^1 обозначает атом водорода; C_{1-10} алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, гидроксигруппы, циано, метилтио, фенилом или 4-хлорфенокси; гидроксигруппы; C_{3-6} -циклоалкил; атом галогена; сложный эфир; амидо; нитро; циано; амино; фенил; алкилтио; алкилсульфонил; алкилсульфинил; гетероцикл, незамещенный или замещенный алкильными группами; или гуанидин. Предпочтительно R^1 обозначает атом водорода; метил; этил; изо-пропил; н-пропил; циклопропил; н-бутил; изобутил; трет-бутил; 1-этилпропил; 2,4,4-триметилпентил; гидроксиметил; хлорметил; трифторметил; 2,2,2-трифторэтил; цианометил; 2-(метилтио)этил, атом хлора; атом брома; нитро; циано; амино; аминокарбонил; метоксикарбонил; метилтио; метилсульфинил; метилсульфонил;

фенил; 2-фурил; 3-фурил; 1Н-пиррол-2-ил; 1-метил-1Н-пиррол-2-ил; 2-тиенил; 1Н-пиразол-3-ил; 1,2,3-тиадиазол-4-ил или 1Н-имидазол-2-ил. Более предпочтительно R¹ обозначает атом водорода; метил; этил; изопропил; н-пропил; н-бутил; метилтио; нитро; циано; amino; атом хлора или 1Н-пиррол-2-ил. Наиболее предпочтительно R¹ обозначает атом водорода; метил; метилтио; нитро; циано; amino или атом хлора.

Обычно R² обозначает атом водорода; C₁₋₄ алкил, незамещенный или замещенный с помощью гидроксигруппы, алканоиламино или бензоиламино; атом галогена; сложный эфир; циано, алкилкарбамат; [(N-метокси-N-метил)амино]карбонил. Предпочтительно R² обозначает атом водорода; метил; гидроксиметил; (ацетиламино)метил; (пропиониламино)метил; (бензоиламино)метил; [(бензилокси)карбонил]амино; атом хлора или циано. Более предпочтительно R² обозначает атом водорода; атом хлора или циано.

Обычно R³ обозначает атом водорода; C₁₋₄ алкил, незамещенный или замещенный с помощью гидроксигруппы; атом галогена; сложный эфир или циано. Предпочтительно R³ обозначает атом водорода; гидроксиметил; атом хлора; циано. Более предпочтительно R³ обозначает атом водорода или циано. Наиболее предпочтительно R³ обозначает атом водорода.

Обычно R⁴ обозначает атом водорода; C₁₋₄ алкил, незамещенный или замещенный атомами галогена; C₂₋₄ алкенил, замещенный атомами галогена или фенильной группой, которая не замещена или замещена азидо и/или атомами галогена. Предпочтительно R⁴ обозначает атом водорода; н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 4-хлорфенил; 4-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 3,4-дифторфенил; 3-хлор-4-фторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил; 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил. Более предпочтительно R⁴ обозначает атом водорода; н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 4-хлорфенил; 4-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 3,4-дифторфенил; 3-хлор-4-фторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительно R⁴ обозначает н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил, 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

Обычно R^{4a} обозначает атом водорода.

Обычно R⁵ обозначает атом водорода.

Обычно R⁶ обозначает атом водорода или C₁₋₁₀ алкил, незамещенный или замещенный с помощью гидроксигруппы или азидо. Предпочтительно R⁶ обозначает атом водорода или азидометил. Более предпочтительно R⁶ обозначает атом водорода.

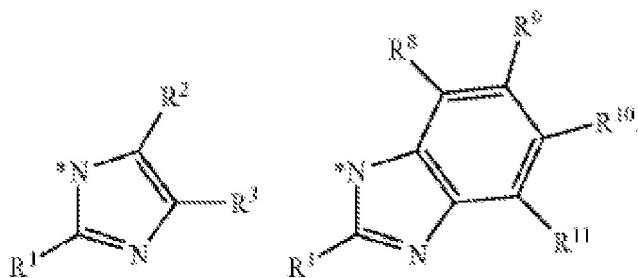
Обычно R⁷ обозначает атом водорода.

В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения, R⁶ и R⁷ связаны друг с другом с образованием циклопропила.

В других предпочтительных вариантах, R² и R³ вместе с имидазольным циклом могут

образовывать следующий 1Н-бензимидазольный цикл

5



10

Обычно R^8 обозначает атом водорода.

Обычно R^9 обозначает атом водорода; атом галогена; C_{1-3} алкил или алкокси.

Предпочтительно R^9 обозначает атом водорода; метил; хлор или метокси. Более

15

предпочтительно R^9 обозначает атом водорода.

Обычно R^{10} обозначает атом водорода; атом галогена; циано; C_{1-3} алкил,

незамещенный или замещенный атомами галогена; или алкокси. Предпочтительно R^{10}

обозначает метил, атом водорода, трифторметил, атом фтора, циано или метокси. Более

20

предпочтительно R^{10} обозначает атом водорода, трифторметил, атом фтора или циано.

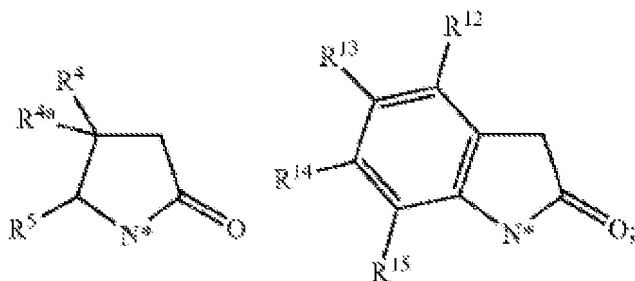
Обычно R^{11} обозначает атом водорода.

В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^4 , R^{4a} и R^5 могут вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом образовывать следующий 1,3-дигидро-2Н-

25

индол-2-оновый цикл

30



35

Обычно R^{12} обозначает атом водорода или атом галогена. Предпочтительно R^{12}

обозначает атом водорода, атом хлора или фтора. Более предпочтительно R^{12}

обозначает атом водорода.

Обычно R^{13} обозначает атом водорода; C_{1-3} алкил; атом галогена или тиазолил,

40

незамещенный или замещенный алкильными группами, такой как метилтиазолил.

Предпочтительно R^{13} обозначает атом водорода; атом хлора; атом брома или метил.

Наиболее предпочтительно R^{13} обозначает атом хлора; атом брома или метил.

Обычно R^{14} обозначает атом водорода.

45

Обычно R^{15} обозначает атом водорода.

Наиболее предпочтительными являются комбинации одной или нескольких из указанных функциональных групп.

Как правило, среди вариантов осуществления данного изобретения соединениями

формулы I или их фармацевтически приемлемыми солями являются соединения, в которых

R^1 выбран из атома водорода; C_{1-10} алкила, незамещенного или замещенного атомом галогена, гидроксигруппы, циано, метилтио, фенилом или 4-хлорфеноксигруппы; C_{3-6} циклоалкил; атом галогена; сложного эфира; амидо; нитро; циано; амина; фенила; алкилтио; алкилсульфонила; алкилсульфинила; гетероцикла, незамещенного или замещенного алкильной группой; или гуанидин;

R^2 выбран из атома водорода; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного с помощью гидроксигруппы, алканоиламино или бензоиламино; атома галогена; сложного эфира; циано; алкилкарбамата или [(N-метокси-N-метил)амино]карбонила.

R^3 выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного с помощью гидроксигруппы; атома галогена; сложного эфира или циано;

R^4 выбран из атома водорода; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного атомами галогена; C_{2-4} алкенила, замещенный атомами галогена, или фенильной группой, незамещенной или замещенной азидо и/или атомами галогена;

R^{4a} обозначает атом водорода;

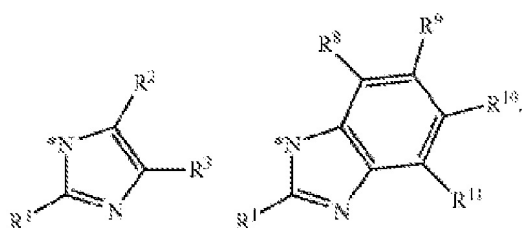
R^5 обозначает атом водорода;

R^6 выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, незамещенного или замещенного с помощью гидроксигруппы, или азидо;

R^7 обозначает атом водорода;

или R^6 и R^7 могут быть связаны друг с другом с образованием циклопропила;

или R^2 и R^3 могут вместе с имидазольным циклом образовывать следующий 1H-бензимидазольный цикл



R^8 обозначает атом водорода;

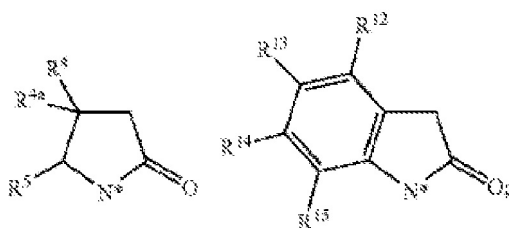
R^9 выбран из атома водорода, атома галогена, C_{1-3} алкила, алкокси;

R^{10} выбран из атома водорода; атома галогена; циано или C_{1-3} алкила, незамещенного или замещенного атомами галогена; или алкокси;

R^{11} обозначает атом водорода;

или R^4 , R^{4a} и R^5 могут вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом образовывать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл

5



R^{12} выбран из атома водорода или атома галогена;

10

R^{13} выбран из атома водорода; C_{1-3} алкила; атома галогена; тиазолила, незамещенного или замещенного алкильными группами, такого как метилтиазолил;

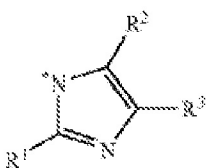
R^{14} обозначает атом водорода;

R^{15} обозначает атом водорода;

15

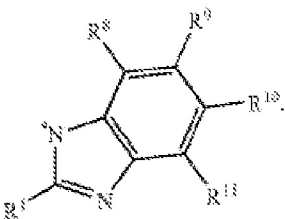
при условии, что R^4 отличен от атома водорода, когда

20



представляет собой группу формулы

25



30

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединениями формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, являются соединения, в которых

35

R^1 выбран из атома водорода, метил, этил, изопропил, н-пропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1-этилпропил, 2,4,4-триметилпентил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, гидроксиметил, хлорметил, цианометил, 2-(метилтио)этил, атома хлора, атома брома, нитро, циано, амино, аминокарбонила, метоксикарбонила, метилтио, метилсульфинила, метилсульфонила, фенила, 2-фурила, 3-фурила; 1Н-пиррол-2-ила, 1-метил-1Н-пиррол-2-ила, 2-тиенила, 1Н-пиразол-3-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила или 1Н-имидазол-2-ила;

40

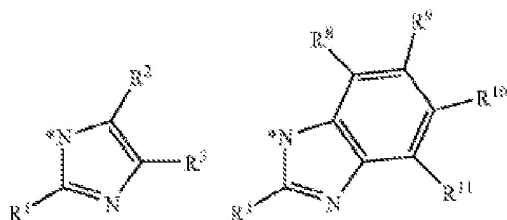
R^2 выбран из атома водорода, метила, гидроксиметила, (ацетиламино)метила, (пропиониламино)метила, (бензоиламино)метила, (бензилоксикарбонил)амино, атома хлора или циано;

R^3 выбран из атома водорода, гидроксиметила, атома хлора, циано;

или R^2 и R^3 вместе с имидазольным циклом могут образовывать следующий 1Н-бензимидазольный цикл

45

5



R⁸ обозначает атом водорода;

10

R⁹ выбран из атом водорода; метила; атома хлора; метокси;

R¹⁰ выбран из метила; атома водорода; трифторметила; атома фтора; циано; или метокси;

R¹¹ обозначает атом водорода;

15

R⁴ выбран из атома водорода, н-пропила, 2,2-дифторвинила, фенила, 3-хлорфенила, 3-фторфенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 3,5-дифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 2,3,4-трифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 2,3,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3-азидо-2,4-дифторфенила, или 3-азидо-2,4,6-трифторфенила.

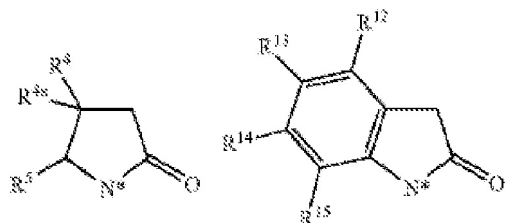
R^{4a} обозначает атом водорода;

20

R⁵ обозначает атом водорода;

или R⁴, R^{4a} и R⁵ могут вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом образовывать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл

25



30

R¹² выбран из атом водорода, атома хлора, атома фтора;

R¹³ выбран из атома водорода, атома хлора, атома брома, метил;

R¹⁴ обозначает атом водорода;

35

R¹⁵ обозначает атом водорода;

R⁶ выбран из атома водорода, азидометила;

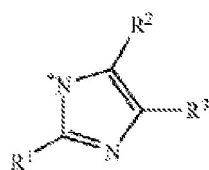
R⁷ обозначает атом водорода;

или R⁶ и R⁷ связаны друг с другом с образованием циклопропила;

40

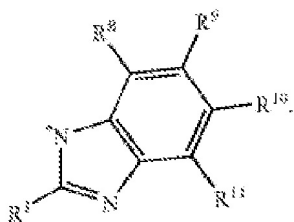
при условии, что R⁴ отличен от атома водорода, когда

45



представляет собой группу формулы

5



10

В более предпочтительном варианте осуществления данного изобретения соединениями формулы I или их фармацевтически приемлемой солью являются соединения, в которых

R¹ выбран из атома водорода, метила, этила, изопропила, н-пропила, н-бутила, метилтио, нитро, циано, amino, атома хлора или 1Н-пиррол-2-ила;

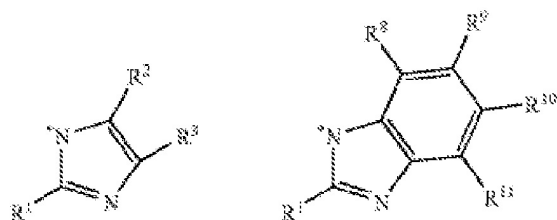
R² выбран из атома водорода, атома хлора, циано;

15

R³ выбран из атома водорода, циано;

или R² и R³ вместе с имидазольным циклом могут образовывать следующий 1Н-бензимидазольный цикл

20



25

R⁸ обозначает атом водорода;

R⁹ обозначает атом водорода;

R¹⁰ выбран из атома водорода, трифторметила, атома фтора, циано;

30

R¹¹ обозначает атом водорода;

R⁴ выбран из атома водорода, н-пропила, 2,2-дифторвинила, фенила, 3-хлорфенила, 3-фторфенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 3,5-дифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 2,3,4-трифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 2,3,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила или 3-азидо-2,4-дифторфенила;

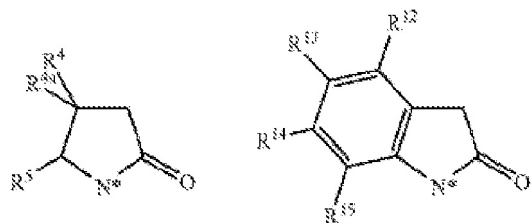
35

R^{4a} обозначает атом водорода;

R⁵ обозначает атом водорода;

или R⁴, R^{4a} и R⁵ могут вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом образовать следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл

40



45

где

R¹² обозначает атом водорода;

R¹³ выбран из метила, атома хлора, атома брома;

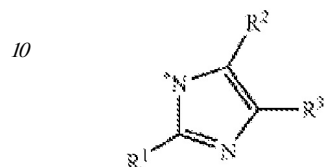
R¹⁴ обозначает атом водорода;

R¹⁵ обозначает атом водорода;

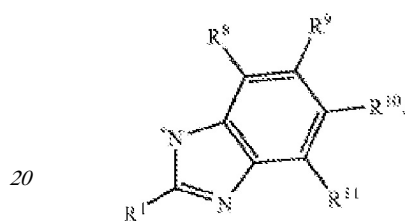
5 R⁶ обозначает атом водорода;

R⁷ обозначает атом водорода;

при условии, что R⁴ отличен от атома водорода, когда



15 представляет собой группу формулы



В наиболее предпочтительном варианте осуществления данного изобретения соединениями формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, являются соединения, в которых

25 R¹ выбран из атома водорода, метила, метилтио, нитро, циано, амина, атома хлора;

R² выбран из атома водорода, атома хлора, циано;

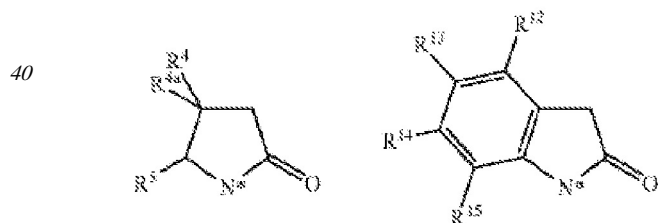
R³ обозначает атом водорода;

30 R⁴ выбран из n-пропила, 2,2-дифторвинила, фенила, 3-хлорфенила, 3-фторфенила, 3,5-дифторфенила, 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3-азидо-2,4-дифторфенила;

R^{4a} обозначает атом водорода;

35 R⁵ обозначает атом водорода;

или R⁴, R^{4a} и R⁵ могут вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом образовать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл



45 R¹² обозначает атом водорода;

R¹³ выбран из атома хлора, атома брома, метила;

R¹⁴ обозначает атом водорода;

R¹⁵ обозначает атом водорода;

R⁶ обозначает атом водорода;

R⁷ обозначает атом водорода.

5 В некоторых вариантах его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: 1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 4-(3-азидо-2,4,6-трифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-[(2-пропил-1H-имидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-он; (+)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(метилсульфинил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-трет-бутил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[1-(1H-имидазол-1-ил)циклопропил]пирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 1-{[2-(метилсульфонил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-2-карбоксамид, 4-(4-фторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 4-(3-фторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(4-хлорфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; метил 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-2-карбоксилат; 1-[(2-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-2-карбонитрил; 1-[(2-амино-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2,4-дихлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(5-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (+)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (-)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)-1-пирролидинил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-

оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-[(5-метил-2-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-этил-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2,5-диметил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5,4-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[2-азидо-1-(1H-имидазол-1-ил)этил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(2-бром-4,5-дихлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-{[5-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[4-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; бензил 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-5-илкарбамат; N-[(1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-ил)метил]ацетамид; N-[(1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-ил)метил]бензамид; N-[(1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-ил)метил]пропанамид; 1-(1H-бензимидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-[(2-пропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-он; 1-[(2-изопропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-амино-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(хлорметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; {1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил}ацетонитрил; 1-[(5-метокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-изопропил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(6-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-пропил-1H-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-этил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(1H-пиррол-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-пропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[6-метил-2-(1H-пиррол-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(6-метокси-2-пропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 2-бутил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-[(2-метилтио)этил]-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-изобутил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5-фтор-2-(2,4,4-триметилпентил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 2-циклопропил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-(1H-пиразол-3-ил)-1H-

бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(2-циклопропил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(3-фурил)-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-циклопропил-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-изопропил-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-(1Н-имидазол-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(1-этилпропил)-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[6-метокси-2-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(2-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-тиен-2-ил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-{[2-(3-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-циклопропил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(1Н-пиррол-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 4-фтор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 4-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-[(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил; и 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

В некоторых вариантах его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: 1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он, 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-[(2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-[(2-пропил-1Н-имидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-он; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 4-(4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(4-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-2-карбонитрил; 1-[(2-амино-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-

пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-5-карбонитрил; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 5 (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрил; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[2-азидо-1-(1Н-имидазол-1-ил)этил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-5-карбонитрил; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-пропил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-этил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(1Н-пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 2-бутил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(5-фтор-2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

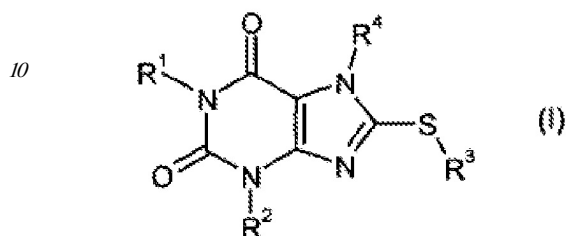
В некоторых вариантах его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-2-карбонитрил; 1-[(2-амино-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-5-карбонитрил; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)

пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он.

v) Международная патентная заявка WO 2007/065595:

5 Соединения, имеющие формулу I, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые соли,



15

где

R¹ обозначает атом водорода или C₁₋₆ алкил;

R² обозначает атом водорода или C₁₋₄ алкил;

20 R³ обозначает группу формулы -CHR⁵R⁶ или бензильную группу;

R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C₃₋₆ циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

R⁵ обозначает C₂₋₄ алкил;

25 R⁶ обозначает C₂₋₄ алкил, амидо или -COOR⁷;

R⁷ обозначает C₁₋₄ алкил.

Обычно, когда R³ обозначает бензильную группу, то R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

30

Обычно, когда R³ обозначает группу формулы -CHR⁵R⁶, то R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

35

Термин "алкил" в данном описании обозначает группу, которая представляет собой насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие линейные (неразветвленные) или разветвленный фрагменты, или их комбинации, и содержащие

40

1-8 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода; более предпочтительно алкильные группы, имеют 1-4 атома углерода. Алкильные группы необязательно могут быть замещены от 1 до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, которая включает гидроксильные, алкоксильные, циано-, этинил-, алкоксикарбонильные, ацил-, арил- или гетероциклические. Алкильные группы необязательно могут быть замещены циклоалкилом, как определено ниже. Предпочтительными алкильными группами являются метил, цианометил, этил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-бутил, изобутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосальфонил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-

45 диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Более предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-бутил, 3-пентил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-

метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Наиболее предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

5 Термин "циклоалкил" в данном описании обозначает одновалентную группу, которая содержит от 3 до 8, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, полученную из насыщенного циклического углеводорода, которая может быть замещена любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько фрагментов, выбранных из группы, которая описана для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкильной группой является циклогексил.

10 Термин "арил" в данном описании обозначает фенильную группу, необязательно замещенную от 1 до 4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, amino, нитро, алкокси или аминосульфонил. Предпочтительными арильными группами являются фенил, 2-бромфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3-метоксифенил, 3-нитрофенил, 3-аминофенил или 4-(аминосульфонил)фенил.

15 Термин "фенил" в данном описании обозначает ароматическую углеводородную группу формулы $-C_6H_5$.

Термин "бензильная группа" в данном описании обозначает группу формулы $-CH_2$ -арил. Предпочтительными бензильными группами являются бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил или 4-(аминосульфонил)бензил. Более предпочтительными бензильными группами являются бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или 3-аминобензил. Наиболее предпочтительными алкильными группами являются 3-метоксибензил или 3-нитробензил.

25 Термин "атом галогена" в данном описании обозначает атом фтора, атом хлора, атома брома или атома иода. Предпочтительным атом галогена является атом брома.

Термин "гидрокси" в данном описании обозначает группу формулы $-OH$.

Термин "циано" в данном описании обозначает группу формулы $-CN$.

Термин "амино" в данном описании обозначает группу формулы $-NH_2$.

30 Термин "этинил" в данном описании обозначает группу формулы $-C\equiv CH$.

Термин "алкокси" в данном описании обозначает группу формулы $-OR^a$, где R^a представляет собой алкильную группу, значение которой определено выше. Предпочтительной алкокси группой является метокси.

Термин "нитро" в данном описании обозначает группу формулы $-NO_2$.

35 Термин "амидо" в данном описании обозначает группу формулы $-C(=O)NH_2$.

Термин "ацил" в данном описании обозначает группу формулы $-C(=O)R^b$, где R^b представляет собой алкильную группу, значение которой определено выше. Предпочтительной ацильной группой является ацетил ($-C(=O)Me$).

40 Термин "алкоксикарбонил (или сложный эфир)" в данном описании обозначает группу формулы $-COOR^c$, где R^c представляет собой алкильную группу; при условии, что R^c не является алкилом, замещенным в альфа-положении с помощью гидрокси. Предпочтительной алкоксикарбонильной группой является этоксикарбонил.

45 Термин "гетероцикл" в данном описании обозначает 5-членный цикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из атома O или N. Гетероцикл может быть замещен одним или двумя C_{1-4} алкилами или нитро. Предпочтительными гетероциклами являются (3,5-диметилизоксазол-4-ил) или (5-нитро-2-фурил). Наиболее предпочтительным гетероциклом является (5-нитро-2-фурил).

В общем случае R^1 обозначает атом водорода или C_{1-6} алкил. Обычно R^1 обозначает атом водорода или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью гидроксидов, алкокси, циано, этинила, алкоксикарбонила или ацила. Предпочтительно R^1 обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-пентил или н-гексил. Более предпочтительно R^1 обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил. Наиболее предпочтительно R^1 обозначает атом водорода.

В общем случае R^2 обозначает атом водорода или C_{1-4} алкил. Обычно R^2 обозначает атом водорода или незамещенный C_{1-4} алкил. Предпочтительно R^2 обозначает атом водорода, метил или н-бутил. Более предпочтительно R^2 обозначает метил.

В общем случае R^3 обозначает группу формулы $-CHR^5R^6$ или бензильную группу. Предпочтительно R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил. Наиболее предпочтительно R^3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил.

В общем случае R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C_{3-6} циклоалкилом, арилом или гетероциклом. Обычно R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклогексилем, фенилом, бромфенилом, аминифенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминосульфониленом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилем. Предпочтительно R^4 обозначает н-бутил, изобутил, н-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфонилен)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. Более предпочтительно R^4 обозначает н-бутил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. Наиболее предпочтительно R^4 обозначает 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

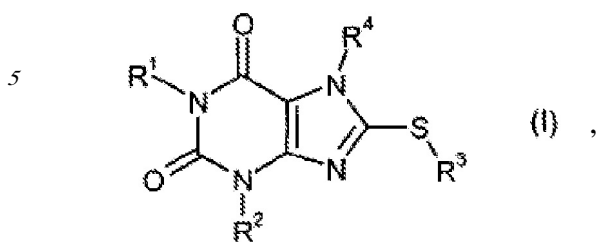
В общем случае R^5 обозначает C_{2-4} алкил. Обычно R^5 обозначает незамещенный C_{2-4} алкил. Предпочтительно R^5 обозначает этил.

В общем случае R^6 обозначает C_{2-4} алкил, амидо или $-COOR^7$. Обычно R^6 обозначает незамещенный C_{2-4} алкил, амидо или $-COOR^7$. Предпочтительно R^6 обозначает этил, амидо или этоксикарбонил. Наиболее предпочтительно R^6 обозначает этоксикарбонил.

В общем случае R^7 обозначает C_{1-4} алкил. Обычно R^7 обозначает незамещенный C_{1-4} алкил. Предпочтительно R^7 обозначает этил.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединениями являются такие соединения, имеющие формулу I, и их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси

(включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые соли,



10 где

R^1 обозначает атом водорода, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, алкокси, циано, этинила, алкоксикарбонила или ацила;

R^2 обозначает атом водорода или незамещенный C_{1-4} алкил;

15

R^3 обозначает группу формулы $-CHR^5R^6$ или бензильную группу;

R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклогексилем, фенилом, бромфенилом, аминифенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминосульфенилфенилом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилем;

20

R^5 обозначает незамещенный C_{2-4} алкил;

R^6 обозначает незамещенный C_{2-4} алкил, амидо или $-COOR^7$;

25

R^7 обозначает незамещенный C_{1-4} алкил;

при условии, что когда R^1 обозначает атом водорода, R^2 обозначает метил, R^3 обозначает $-CHR^5R^6$, R^6 обозначает этоксикарбонил, а R^5 обозначает этил, то R^4 отличен от н-пропила, изопропила, н-пентила, н-гептила, 3-бромбензила, 4-хлорбензила, 4-метилбензила или 2-фенилэтила.

30

В вышеуказанном варианте осуществления данного изобретения, предпочтительно когда R^3 обозначает бензильную группу, то R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

В вышеуказанном варианте осуществления данного изобретения, предпочтительно когда R^3 обозначает группу формулы $-CHR^5R^6$, то R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

35

В предпочтительном варианте осуществления изобретения,

40

R^1 обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-пентил или н-гексил;

R^2 обозначает атом водорода, метил или н-бутил;

R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

45

R^4 обозначает н-бутил, изо-бутил, н-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфенил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что когда R^1 обозначает атом водорода, R^2 обозначает метил, и R^3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил, то R^4 отличен от н-пентила, 3-бромбензила или 2-фенилэтила.

В вышеуказанном варианте осуществления данного изобретения, предпочтительно когда R^3 обозначает 3-бромбензил, то R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный алкоксикарбониллом.

В вышеуказанном варианте осуществления данного изобретения, предпочтительно когда R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то R^4 отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения,

R^1 обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил;

R^2 обозначает метил;

R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

R^4 обозначает н-бутил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что когда R^1 обозначает атом водорода, R^2 обозначает метил, и R^3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил, то R^4 отличен от 3-бромбензила.

В вышеуказанном варианте осуществления данного изобретения, предпочтительно когда R^3 обозначает 3-бромбензил, то R^4 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил.

В вышеуказанном варианте осуществления данного изобретения, предпочтительно когда R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то R^4 отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления данного изобретения,

R^1 обозначает атом водорода;

R^2 обозначает метил;

R^3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил;

а R^4 обозначает 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Еще один вариант осуществления данного изобретения включает соединения, в которых R^2 обозначает метил, R^3 представляет собой группу формулы - CHR^5R^6 , где R^5 обозначает C_{2-4} алкил, а R^6 обозначает амидо или $-COOR^7$, и R^7 представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: этил 2-[(7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил

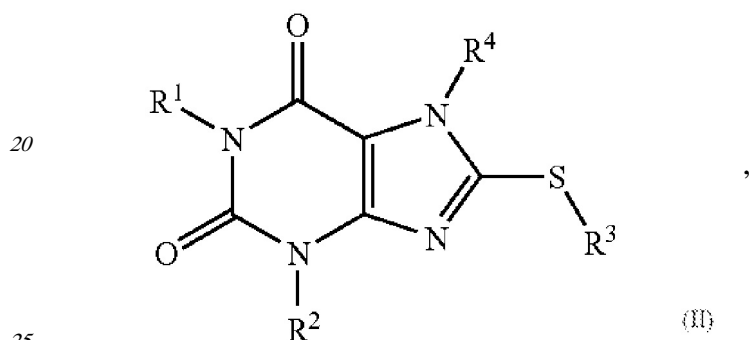
2-{{7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио} бутаноат; этил 2-{{7-(2-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-оксопропил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-[4-(аминосulьфонил)бензил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(4-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(циклогексилметил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(1-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(2-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{1,7-дигексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио}бутаноат; этил 2-{{7-(гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио}бутаноат; этил 2-{{3-метил-2,6-диоксо-1,7-дипентил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио}бутаноат; 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутанамид; 2-{{7-(бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио}бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[(1-этилпропил)тио]-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион; этил 2-{{8-[(3-бромбензил)тио]-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурин-7-ил}бутаноат; и этил 2-{{7-изобутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио}бутаноат.

В некоторых вариантах его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: этил 2-{{7-(бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио}бутаноат; этил 2-{{7-(бутил-3-

метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-[(7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноат; 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]тио}бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[(1-этилпропил)тио]-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион; и этил 2-{8-[(3-
5 бромбензил)тио]-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил}бутаноат.

В некоторых вариантах его осуществления соединения, пригодные для использования в способах и композициях по данному изобретению, выбраны из группы, которая включает: этил 2-{[7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-
10 1H-пурин-8-ил]тио}бутаноат; и этил 2-({3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил}тио)бутаноат.

В некоторых вариантах его осуществления соединениями по изобретению являются соединения, имеющие формулу II, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые
15 соли:



где R¹ обозначает атом водорода или C₁₋₆ алкил;

R² обозначает атом водорода или C₁₋₄ алкил;

R³ обозначает группу формулы -CHR⁵R⁶ или бензильную группу;

R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C₃₋₆ циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

R⁵ обозначает атом водорода или C₁₋₄ алкил;

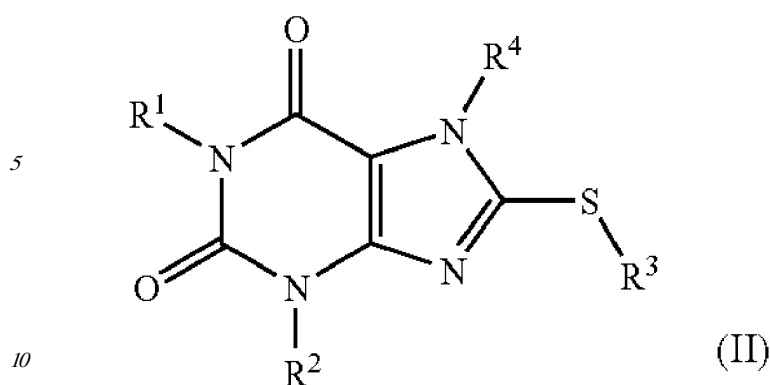
R⁶ обозначает C₁₋₄ алкил, амидо или -COOR⁷;

R⁷ обозначает C₁₋₄ алкил.

В описанном выше варианте осуществления данного изобретения, в некоторых случаях, когда R³ представляет собой бензильную группу, R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.
40

В описанном выше варианте осуществления данного изобретения, в некоторых случаях, когда R³ представляет собой группу формулы -CHR⁵R⁶, R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

В некоторых вариантах его осуществления соединениями по изобретению являются соединения, имеющие формулу II, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые
45 соли:



где

R¹ обозначает атом водорода или C₁₋₆ алкил;

15 R² обозначает атом водорода или C₁₋₄ алкил;

R³ обозначает группу формулы -CHR⁵R⁶ или бензильную группу;

R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C₃₋₆ циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

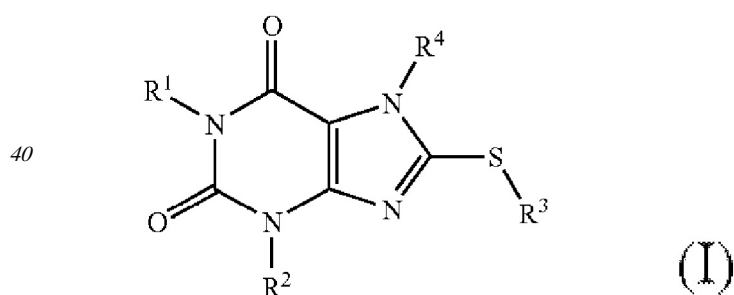
20 R⁵ обозначает атом водорода или C₁₋₄ алкил;

R⁶ обозначает C₁₋₄ алкил, амидо или -COOR⁷;

R⁷ обозначает C₁₋₄ алкил.

25 В некоторых вариантах его осуществления соединениями по изобретению являются соединения формулы II, выбранные из этил 2-[(7-гептил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноата; 7-(3-бромбензил)-3-метил-8-(пропилтио)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона; этил 2-[(3-метил-2,6-диоксо-7-пентил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноата; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]тио]бутаноата; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-7-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноата; 7-(3-бромбензил)-8-[(3-хлор-2-гидроксипропил)тио]-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона; и этил 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]тио]пропаноата.

35 В некоторых вариантах его осуществления соединениями по изобретению являются соединения, имеющие формулу I, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые соли:



где

R¹ обозначает атом водорода или C₁₋₆ алкил;

R² обозначает атом водорода или C₁₋₄ алкил;

R^3 обозначает группу формулы- CHR^5R^6 или бензильную группу;

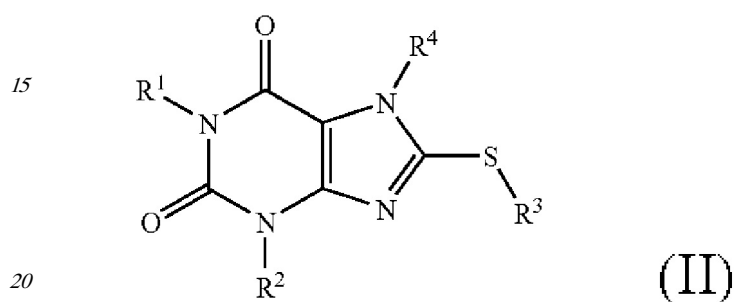
R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C_{3-6} циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

5 R^5 обозначает C_{2-4} алкил;

R^6 обозначает C_{2-4} алкил, амидо или $-COOR^7$;

R^7 обозначает C_{1-4} алкил.

10 В другом варианте его осуществления соединениями по изобретению являются соединения, имеющие формулу II, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые соли:



где

R^1 обозначает атом водорода или C_{1-6} алкил;

25 R^2 обозначает атом водорода или C_{1-4} алкил;

R^3 обозначает группу формулы- CHR^5R^6 или бензильную группу;

R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C_{3-6} циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

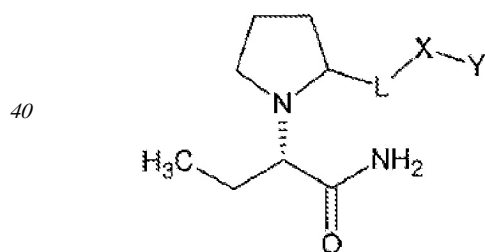
30 R^5 обозначает атом водорода или C_{1-4} алкил;

R^6 обозначает C_{1-4} алкил, амидо или $-COOR^7$;

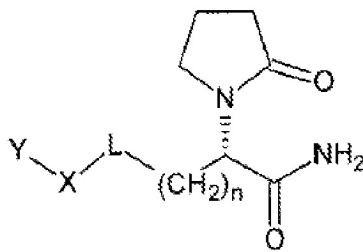
R^7 обозначает C_{1-4} алкил.

vi) Международная патентная публикация WO 2010/144712

35 В одном варианте осуществления данного изобретения раскрывается химический состав, который включает производное LEV формулы 1 или формулы 2



Формула 1



Формула 2

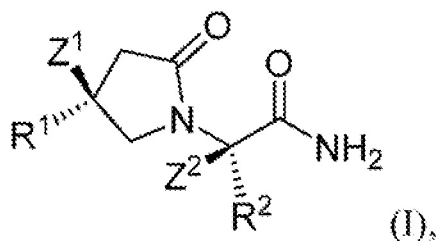
45 Переменные n в формуле 2, и переменные L, X и Y в формулах 1 и 2, определены следующим образом: а) n представляет собой целое число, которое принимает значения

от 0 до 8; b) L входит в группу, состоящую из CH₂, CO, NHCO, NHCOO, CONH, NH, O или S и их комбинаций; c) X представляет собой концевую группу, ароматическую группу, арильную группу или насыщенную, ненасыщенную, замещенную, незамещенную алифатическую группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 10 атомов углерода и/или гетероатомов в цепи, при этом гетероатомы в гетероцепи выбраны из группы, которая включает атом кислорода, азота, серы или фосфора, а также их комбинации; и d) Y является необязательным и, если присутствует, обозначает одну из функциональных групп, выбранных из группы, которая включает спирт, амин, амид, карбоновую кислоту, альдегид, сложный эфир, иминоэфир, изоцианат, изотиоцианат, ангидрид, тиол, тиолацетон, diaзоний, NHS, CO-NHS, O-NHS, малеимидо, или e) Y представляет собой Yi-Z, где Yi выбран из группы, которая включает COO, CO, O, CONH, NHCO или NH и Z представляет собой оперативную группу.

В одном варианте осуществления способа по изобретения оперативная группа Z выбрана из группы, которая включает детектируемые метки, антигенные носители, конденсирующие агенты, концевые группы, белки, липопротеины, гликопротеины, полипептиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды, теихоевые кислоты, радиоактивные изотопы, ферменты, фрагменты ферментов, донорные фрагменты ферментов, акцепторные фрагменты ферментов, субстраты ферментов, ингибиторы ферментов, коферменты, флуоресцентные фрагменты, фосфоресцирующие фрагменты, антистоксовые активирующие агенты, хемилюминесцентные фрагменты, люминесцентные фрагменты, красители, сенсibilizаторы, частицы, микрочастицы, магнитные частицы, твердые носители, липосомы, лиганды, рецепторы, гаптены для радиоизотопных исследований и их комбинации.

vii) Международная патент публикация WO 2010/002869

В данном изобретении предлагается соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где: каждый Z независимо выбран из атома водорода и дейтерия; R1 обозначает n-пропильную группу, которая содержит от нуля до семи атомов дейтерия; R2 обозначает этильную группу, которая содержит от нуля до пяти атомов дейтерий, и когда каждый из R содержит ноль атомов дейтерий, то по крайней мере один Z обозначает дейтерий.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагаются соединениям формулы I, где R1 выбран из CD₃CH₂CH₂-, CD₃CD₂CH₂-, CD₃CH₂CD₂-, CH₃CH₂CD₂-, CH₃CD₂CD₂-, CD₃CD₂CD₂- или CH₃CH₂CH₂-. В более конкретном варианте осуществления данного изобретения R1 обозначает CD₃CD₂CD₂- или CD₃CD₂CH₂-. В соответствии с одним из аспектов указанных вариантов осуществления данного изобретения, Z1 и Z2 оба обозначают атом водорода. В соответствии с другим аспектом указанных вариантов осуществления данного изобретения, Z1 и Z2 оба обозначают дейтерий.

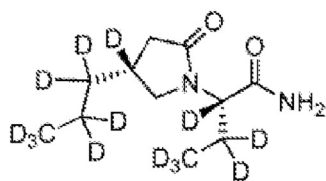
В другом варианте осуществления изобретения R² выбран из CH₃CH₂-, CD₃CH₂-,

CH₃CD₂- или CD₃CD₂-. В более конкретном варианте осуществления изобретения R2 выбран из CH₃CH₂- или CD₃CD₂-. В соответствии с одним из аспектов указанных вариантов осуществления изобретения, Z1 и Z2 оба обозначают атом водорода. В соответствии с другим аспектом указанных вариантов осуществления изобретения, Z1 и Z2 оба обозначают дейтерий.

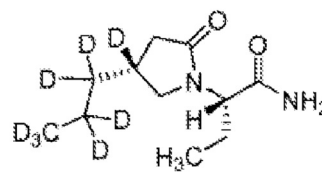
R и Z представляют собой переменные, значения которых описаны выше, и могут быть выбраны и взяты вместе, позволяя осуществить более конкретные варианты данного изобретения. Например, в одном варианте осуществления данного изобретения R1 обозначает CD₃CH₂CH₂-, CD₃CD₂CH₂-, CD₃CH₂CD₂-, CH₃CH₂CD₂-, CH₃CD₂CD₂-, CD₃CD₂CD₂- или CH₃CH₂CH₂-; а R2 выбран из CH₃CH₂-, CD₃CH₂-, CH₃CD₂- или CD₃CD₂-. В соответствии с одним аспектом указанного варианта осуществления изобретения, R² обозначает CH₃CH₂- или CD₃CD₂-.

В другом варианте осуществления данного изобретения R1 обозначает CD₃CD₂CD₂- или CD₃CD₂CH₂-, а R2 выбран из CH₃CH₂-, CD₃CH₂-, CH₃CD₂- или CD₃CD₂-. В соответствии с одним аспектом указанного варианта осуществления изобретения, R2 обозначает CH₃CH₂- или CD₃CD₂-.

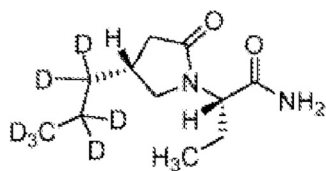
Примеры конкретных соединений по данному изобретению включают следующие соединения:



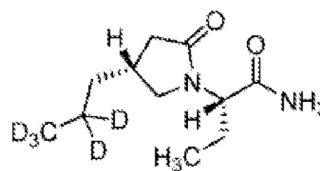
Соединение 100;



Соединение 101;



Соединение 102; и

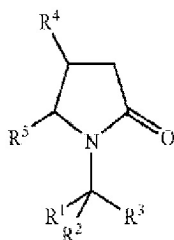


Соединение 103,

viii) 20090312333

Соединениями по данному изобретению являются те, которые охватываются формулой (I), их диастереомеры и их смеси или их фармацевтически приемлемая соль.

(I)



R1 обозначает атом водорода, замещенный или незамещенный C1-12 алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный (3-8)-членный гетероцикл.

R2 обозначает атом водорода. В качестве альтернативы, R1 и R2 могут быть соединены друг с другом с образованием C3-6 циклоалкила.

R3 обозначает либо

(а) замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов углерода, при этом указанный гетероцикл выбирают из группы, которая включает:

- 1Н-бензимидазол-6-ил;
- 5 1Н-бензимидазол-7-ил;
- имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил;
- имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил;
- имидазо[1,2-б][1,2,4]триазин-7-ил;
- имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил;
- 10 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил;
- имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-5-ил;
- имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-5-ил;
- 3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-7-ил;
- 1Н-имидазол-4-ил;
- 15 1Н-имидазол-5-ил;
- 1Н-индол-2-ил;
- 1Н-индол-3-ил;
- 1Н-индол-4-ил;
- 1Н-индол-7-ил;
- 20 изоксазол-4-ил;
- 1Н-пиразол-4-ил;
- 1Н-пиразол-5-ил;
- 1Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил;
- 1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил;
- 25 пиридазин-4-ил;
- пиридин-2-ил;
- пиридин-3-ил;
- пиридин-4-ил;
- 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил;
- 30 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил;
- 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил;
- 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил;
- 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил;
- 1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил;
- 35 1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил;
- 1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил;
- 1,3,4-тиадиазол-2-ил;
- 1,3-тиазол-5-ил;
- [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-7-ил;
- 40 [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-8-ил;
- индолизин-3-ил;
- или R3 обозначает

б) замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его N атомов, при этом указанный гетероцикл выбран из

- 45 группы, которая включает:
- 1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ил;
- 1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-1-ил;
- 3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил;

7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-7-ил;

1H-индол-1-ил;

2,3-дигидро-1H-индол-1-ил;

9H-пурин-9-ил;

5 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил;

2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил;

1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил;

1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил;

3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил;

10 8H-изотиазоло[5,4-b]индол-8-ил;

1H-1,2,4-триазол-1-ил;

1H-пиррол-1-ил;

2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил.

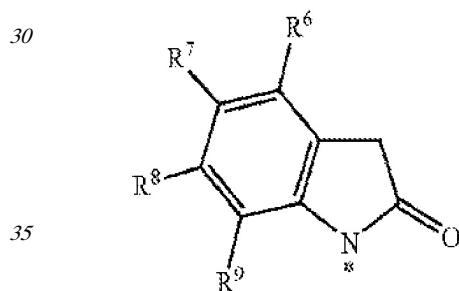
15 R4 в формуле (I) выбран из группы, в которую входят или которая включает атом водорода; C1-12-алкил, необязательно замещенный атом галогена, C1-4 алкокси, C1-4 алкилтио, азидо, нитроокси или арилом; C2-12 алкенил, необязательно замещенный атом галогена; C2-12 алкинил, необязательно замещенный атом галогена; азидо; алкоксикарбониламино; арилсульфонилокси, замещенный или незамещенный арилом; или (3-8)-членный замещенный или незамещенный гетероцикл.

20 В конкретном варианте осуществления данного изобретения R4 обозначает атом водорода; или R4 обозначает C1-12 алкил или C1-6-алкил, необязательно замещенный атом галогена, C1-4 алкокси, C1-4 алкилтио, азидо или нитроокси; либо R4 обозначает C2-12 алкенил или C1-6 алкенил, необязательно замещенный атом галогена; или R4 обозначает C2-12 алкинил или C1-6 алкинил, необязательно замещенный атом галогена;

25 или R4 обозначает алкоксикарбониламино.

R5 обозначает атом водорода.

В качестве альтернативы R4 вместе с R5 и 2-оксо-1-пирролидиновым циклом может образовывать 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл следующей структуры:



Звездочка * обозначает место присоединения заместителей.

R6 обозначает атом водорода или атом галогена.

40 R7 в формуле (I) выбран из группы, в которую входят или которая включает атом водорода; нитро; атом галогена; гетероцикл; amino; арил; C1-12 алкил, необязательно замещенный по крайней мере одним атомом галогена; или C1-12 алкокси, не обязательно замещенный, по меньшей мере, одним атомом галогена.

R8 в формуле (I) выбран из группы, в которую входят или которая включает атом водорода, C1-12 алкил, необязательно замещенный атомом галогена, или атом галогена.

45 R9 в формуле (I) выбран из группы, в которую входят или которая включает атом водорода, C1-12 алкил, необязательно замещенный атомом галогена, или атом галогена.

Еще один аспект данного изобретения связан с соединениями формулы (I), в которых: R1 и R2 оба обозначают атом водорода.

R3 представляет собой:

(а) замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов углерода, который выбран из группы, включающей:

- 1H-бензимидазол-6-ил;
 5 1H-бензимидазол-7-ил;
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил;
 имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил;
 имидазо[1,2-б][1,2,4]триазин-7-ил;
 имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил;
 10 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил;
 имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-5-ил;
 имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-5-ил;
 3H-имидазо[4,5-б]пиридин-7-ил;
 1H-имидазол-4-ил;
 15 1H-имидазол-5-ил;
 1H-индол-2-ил;
 1H-индол-3-ил;
 1H-индол-4-ил;
 1H-индол-7-ил;
 20 изоксазол-4-ил;
 1H-пиразол-4-ил;
 1H-пиразол-5-ил;
 1H-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил;
 1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил;
 25 пиридазин-4-ил;
 пиридин-2-ил;
 пиридин-3-ил;
 пиридин-4-ил;
 1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил;
 30 1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил;
 1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил;
 1H-пирроло[2,3-с] пиридин-2-ил;
 1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил;
 1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил;
 35 1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил;
 1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил;
 1,3,4-тиадиазол-2-ил;
 1,3-тиазол-5-ил;
 [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-7-ил;
 40 [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-8-ил;
 индолизин-3-ил.

В качестве альтернативы, R3 обозначает:

(б) замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его N атомов, который выбран из группы, включающей:

- 45 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил;
 1H-имидазо[4,5-б]пиридин-1-ил;
 3H-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил;
 7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-7-ил;

1Н-индол-1-ил;
 2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил;
 9Н-пурин-9-ил;
 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил;
 2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил;
 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил;
 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-ил;
 3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил;
 8Н-изотиазоло[5,4-*b*]индол-8-ил;
 1Н-1,2,4-триазол-1-ил;
 1Н-пиррол-1-ил;
 2-хлор-1Н-бензимидазол-1-ил.

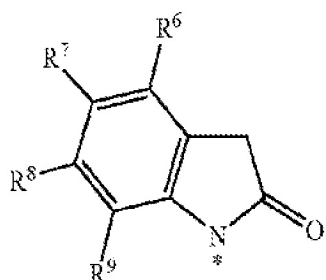
R4 в формуле (I) выбирают из группы, в которую входят или которая включает атом водорода; C1-12-алкил, необязательно замещенный атомом галогена или C1-4-алкокси; C2-12 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена; C2-12 алкинил, необязательно замещенный атомом галогена.

В еще одном конкретном варианте осуществления данного изобретения R4 обозначает *n*-пропил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторвинил.

В другом конкретном варианте осуществления данного изобретения R4 обозначает фенил, 2,3,5-трифторфенил или 3-хлор-4-фторфенил.

R5 обозначает атом водорода.

Другой вариант осуществления данного изобретения включает соединения формулы (I), где R4 вместе с R5a образует 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



Звездочка * обозначает место присоединения гетероарильного алкиленового заместителя, и где

R6 обозначает атом водорода;
 R7 обозначает атом хлор;
 R8 обозначает атом водорода;
 R9 обозначает атом водорода.

Другой вариант осуществления данного изобретения включает соединения формулы (I), где R3 обозначает замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов углерода и выбранный из группы, которая включает:

имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил;
 имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил;
 имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил;
 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил;
 имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил;
 имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-ил;

3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил;
 1H-имидазол-4-ил;
 1H-имидазол-5-ил;
 изоксазол-4-ил;
 5 1H-пиразол-4-ил;
 1H-пиразол-5-ил;
 1H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил;
 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил;
 пиридин-3-ил;
 10 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил;
 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил;
 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил;
 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-ил;
 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-ил;
 15 1,3-тиазол-5-ил;
 [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-ил;
 индолизин-3-ил.

В еще одном конкретном варианте осуществления данного изобретения R3
 представляет собой гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один
 20 из его атомов углерода, который выбран из группы, включающей:

имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил;
 имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил;
 имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил;
 3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил;
 25 1H-имидазол-4-ил;
 1H-имидазол-5-ил;
 1H-пиразол-4-ил;
 1H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил;
 пиридин-3-ил;
 30 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил;
 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил;
 1,3-тиазол-5-ил.

Указанные гетероциклы необязательно замещены, например, метилом, н-пропилом,
 трифторметилом, циклопропилом, атомом брома, атомом хлора, атомом фтора, атомом
 35 иода, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклопропилметокси,
 циклобутилметокси, amino, метиламино, циклопропиламино, циклобутиламино, 1-
 пирролидинил, циано, фенилом, бензилом или 3-тиенилом.

В еще одном конкретном варианте осуществления данного изобретения R3 обозначает
 гетероцикл, связан с остальной частью молекулы через один из его атомов углерода и
 40 выбранный из группы, которая включает: 6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-b]
 пиридазин-3-ил, 6-(циклопропилокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил,
 6-пропокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил, 6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]
 тиазол-5-ил, 2,6-дихлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил, 5-хлор-1H-имидазол-4-ил, 5-
 бром-1H-имидазол-4-ил, 4-бром-1H-имидазол-5-ил, 4-хлор-1H-имидазол-5-ил, 1H-
 45 имидазол-5-ил, 1-метил-1H-имидазол-5-ил, 4-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ил, 1H-
 пиразол-4-ил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения
 формулы (I), где R3 обозначает гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы

через один из его атомов углерода, и представляет собой замещенную или незамещенный имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил.

Указанный имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил, необязательно замещен, например, метилом, циклопропилом, атомом брома, атомом хлора, атомом фтора, атомом иода.

5 В еще одном конкретном варианте осуществления данного изобретения R3 обозначает гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов углерода и выбранный из группы, которая включает: имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил, 6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил, 2-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил.

10 Другой вариант осуществления данного изобретения включает соединения формулы (I), где R3 обозначает замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов азота, который выбран из группы, включающей:

3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил;

1H-индол-1-ил;

15 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил;

1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил;

1H-пиррол-1-ил;

2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил.

20 Еще один конкретный вариант осуществления данного изобретения включает соединения формулы (I), где R3 обозначает гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов азота, который выбран из группы, включающей:

3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил;

1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил;

1H-пиррол-1-ил;

25 2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил.

Указанные гетероциклы могут быть необязательно замещены трифторметилом, циклопропилом, атомом брома, атомом хлора, атомом фтора, метокси или циано.

30 В еще одном конкретном варианте осуществления данного изобретения R3 обозначает гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов углерода, который выбран из группы, включающей: 6-бром-2-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил, 6-бром-2-циклопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил, 2,5-дихлор-1H-пиррол-1-ил, 2-хлор-5-метокси-1H-бензимидазол-1-ил, 5-бром-2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил или 2,5-дихлор-1H-бензимидазол-1-ил.

35 Еще один вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), где R1, R2 и R5 обозначают атом водорода.

R4 обозначает C1-6 алкил, необязательно замещенный атомом галогена, C2-6 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена, или C2-12 алкинил, необязательно замещенный атомом галогена.

R3 выбран из группы, которая включает:

40 имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил;

имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил;

имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил;

3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил;

1H-имидазол-4-ил;

45 1H-имидазол-5-ил;

1H-пиразол-4-ил;

1H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил;

пиридин-3-ил;

1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил;
 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил;
 1,3-тиазол-5-ил;

и необязательно замещен метилом, *n*-пропилом, трифторметилом, циклопропилом,
 5 атомом брома, атомом хлора, атомом фтора, атомом иода, метокси, этокси, пропокси,
 изопропокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклобутилметокси, амино,
 метиламино, циклопропиламино, циклобутиламино, 1-пирролидинилом, циано, фенилом,
 бензилом или 3-тиенилом.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения
 10 формулы (I), где R1, R2 и R5 обозначают атом водорода.

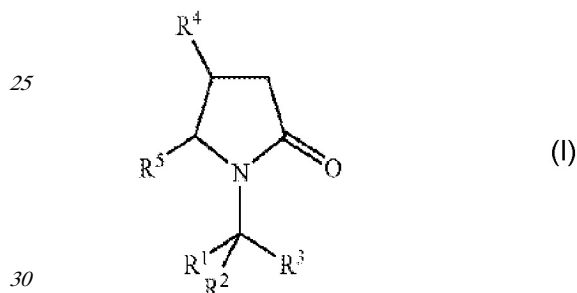
R4 обозначает C1-6 алкил, необязательно замещенный атомом галогена, C2-6 алкенил,
 необязательно замещенный атомом галогена, или C2-12 алкинил, необязательно
 замещенный атомом галогена.

R3 выбран из группы, которая включает:

15 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил;
 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-ил;
 1Н-пиррол-1-ил;
 2-хлор-1Н-бензимидазол-1-ил;

необязательно замещенный трифторметилом, циклопропилом, атомом брома, атомом
 20 хлора, атомом фтора, метокси или циано.

Еще один вариант осуществления данного изобретения включает соединения формулы
 (I), их диастереомеры и их смесей или их фармацевтически приемлемую соль.



R1, R2 и R5 обозначают атом водорода.

R3 обозначает замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остальной
 частью молекулы через один из его атомов углерода, при этом указанный гетероцикл
 35 выбран из группы, которая включает:

1Н-бензимидазол-6-ил;
 1Н-бензимидазол-7-ил;
 имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил;
 имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил;
 40 имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил;
 имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил;
 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил;
 имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил;
 имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-ил;
 45 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-ил;
 1Н-имидазол-4-ил;
 1Н-имидазол-5-ил;
 1Н-индол-2-ил;
 1Н-индол-3-ил;

1H-индол-4-ил;
 1H-индол-7-ил;
 изоксазол-4-ил;
 1H-пиразол-4-ил;
 5 1H-пиразол-5-ил;
 1H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил;
 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил;
 пиридазин-4-ил;
 пиридин-2-ил;
 10 пиридин-3-ил;
 пиридин-4-ил;
 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил;
 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил;
 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил;
 15 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-ил;
 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-ил;
 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил;
 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-ил;
 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил;
 20 1,3,4-тиадиазол-2-ил;
 1,3-тиазол-5-ил;
 [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-7-ил;
 [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-ил;
 индолизин-3-ил.

25 Наиболее предпочтительными являются имидазо [1,2-a]пиридин-3-ил, имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил, имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил.

R4 обозначает замещенную или незамещенную фенильную группу.

Другой вариант осуществления данного изобретения включает соединения формулы
 30 (I), где R1 обозначает атом водорода или C1-12 алкил;

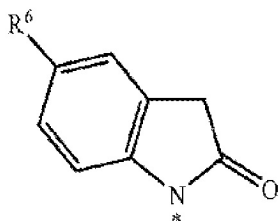
R2 обозначает атом водорода;

R3 обозначает ароматический 5-членный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов углерода;

R4 обозначает атом водорода, C1-12 алкил или арил;

35 R5 обозначает атом водорода.

В качестве альтернативы, R4 может вместе с R5 и 2-оксо-1-пирролидиновым циклом образовывать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл:



45 где звездочка * обозначает место присоединения заместителей;

R6 обозначает атом водорода или атом галогена.

В данном варианте осуществления изобретения R4 может не быть атомом водорода, когда R3 обозначает замещенный 1H-пиразол-5-ил. Кроме того, этот вариант

осуществления данного изобретения не включает 5-(2'-оксо-1'-пирролидинил)метил-1,3,4-трикарбометоксипиразол который раскрыт в A. Padwa et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 5223-5232, хотя никакой биологической активности для него не указано.

В этом варианте осуществления данного изобретения, в том случае, когда R3 обозначает ароматический 5-членный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через один из его атомов углерода, конкретные функциональные группы R3 могут быть выбраны из 1,3-тиазол-5-ила, 1H-имидазол-4-ила, 1H-имидазол-5-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ила, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из метила, атома хлора, атома брома, амина, метиламина, диметиламина, (2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метила, 1-пирролидинила, амидо, циано, метокси, фенила, 4-метилфенилсульфонила, бензила или 2-(бензиламино)-2-оксоэтила.

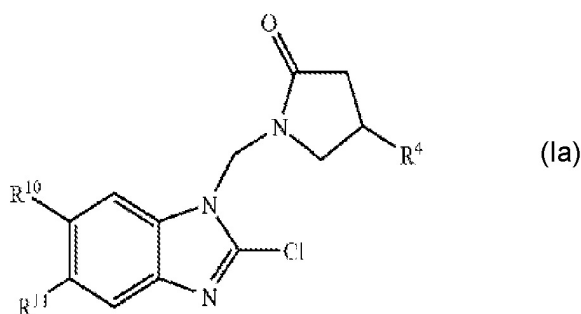
В этом варианте осуществления данного изобретения более конкретные функциональные группы R3 выбраны из 2-(метиламино)-1,3-тиазол-5-ила, 2-пирролидин-1-ил-1,3-тиазол-5-ила, 5-бром-1H-имидазол-4-ила, 5-хлор-1H-имидазол-4-ила, 1H-имидазол-5-ила, 1-метил-1H-имидазол-5-ила, 4-бром-1-метил-1H-имидазол-5-ила, 4-хлор-1H-имидазол-5-ила, 4-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ила, 4-циано-1-метил-1H-имидазол-5-ила, 1H-пиразол-4-ила, 3,5-диметил-1H-пиразол-4-ила, 3-метил-1H-пиразол-4-ила.

В этом варианте осуществления данного изобретения наиболее конкретные функциональные группы R3 выбраны из 5-бром-1H-имидазол-4-ила, 5-хлор-1H-имидазол-4-ила, 1H-имидазол-5-ила, 4-бром-1-метил-1H-имидазол-5-ила, 4-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ила, 1H-пиразол-4-ила.

В этом же варианте осуществления данного изобретения конкретный заместитель R1 выбран из атома водорода или этила.

В этом же варианте осуществления данного изобретения конкретный заместитель R4 выбран из атома водорода, n-пропила, 2,3,5-трифторфенила или фенила.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, имеющие конкретную формулу (Ia),



В формуле (Ia) заместитель R10 обозначает атом водорода; атом галогена; C1-4 алкил, необязательно замещенный по крайней мере одним атомом галогена; C1-4 алкокси; метоксикарбонил; нитро; амина; алкиламино, амидо или алканоиламино. Предпочтительно R10 обозначает атом водорода.

R11 обозначает атом водорода; атом галогена; C1-4 алкил, необязательно замещенный по крайней мере одним атомом галогена; C1-4 алкокси; метоксикарбонил; нитро; амина; алкиламино; амидо; или алканоиламино. Предпочтительно R11 обозначает атом водорода.

R4 обозначает C1-4 алкил, необязательно замещенный по крайней мере одним атомом галогена; или C2-4 алкенил, необязательно замещенный по крайней мере одним атомом

галогена. Предпочтительно R4 обозначает н-пропил.

Кроме того, в соответствии с данным аспектом изобретения, конкретный вариант осуществления изобретения относится в варианту осуществления данного изобретения, где R10 выбран из атома водорода, метила, атома фтора, атома хлора, атома брома, метокси, метоксикарбонила, нитро или трифторметила, при этом R11 выбран из атома водорода, метила, атома фтора, атома хлора, атома брома, метокси, метоксикарбонила, нитро или трифторметила, а R3 обозначает н-пропил.

Конкретными соединениями по данному изобретению являются соединения, выбранные из группы, которая включает:

- 1-[(1-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-(1Н-бензимидазол-7-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-{[6-хлор-2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-{[2-(4-хлорфенил)-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(5-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он;
 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он;
 1-[(6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6-иодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-{[8-хлор-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6,8-дибромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6,8-дихлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(2-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(2-циклопропил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
 1-[(6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
 1-(имидазо[1,2-а]пиримидин-3-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-(имидазо[1,2-а]пиримидин-3-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он;
 1-[(6-хлоримидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-{[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6-фенилимидазо[1,2-б][1,2,4]триазин-7-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-{[6-хлор-2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-{[6-хлор-2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он;
 1-{[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]метил}-4-

пропилпирролидин-2-он;

1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;

1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;

5 1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-фенилпирролидин-2-он;

10 5-хлор-1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-{{6-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{{6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

15 1-{{6-изопропокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{{6-(бензилокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

20 1-{{6-циклопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{{6-(диметиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;

25 4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;

1-{{6-(метиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

30 1-{{6-гидрокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{{6-(метилтио)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;

35 1-{{6-(метилсульфонил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{{6-(метилсульфинил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

40 1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;

1-{{6-хлор-2-циклобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{{6-хлор-2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

45 1-{{6-амино-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{{6-(этиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

- 4-пропил-1-{{6-(пропиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-1-{{6-(пропиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 5 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-(пропиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-метокси-2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 4-пропил-1-{{6-пирролидин-1-ил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 10 4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-1-{{6-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 1-{{6-(циклопропиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 15 1-{{6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-(изопропиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 20 1-{{2-циклопропил-6-(пропиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 1-{{2-циклопропил-6-((2-фторэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 25 1-{{2-циклопропил-6-((2,2-дифторэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 1-{{2-циклопропил-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 4-(2,2-дифторэтил)-1-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 30 1-{{2-циклопропил-6-(циклопропиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 1-{{6-хлор-2-циклобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 35 1-{{6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(3-хлор-4-фторфенил)пирролидин-2-он;
- 1-{{6-(бутиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 1-{{6-(циклобутиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 40 1-{{2-циклопропил-6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-этоксис-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 45 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-изопропоксис-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил} пирролидин-2-он;
- 1-{{6-(циклопропилметокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

- 1-{{6-(циклобутилметокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 1-{{6-(циклопропилокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;
- 5 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-пропокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 3-{{4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидин-1-ил}метил}-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбонитрил;
- 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-тиен-3-ил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 10 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-фенил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 15 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-пиридин-3-ил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 4-пропил-1-{{2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 1-{{6-метилямидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 20 1-{{6-(4-метилфенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-{{2-циклопропил-6-фенилямидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-{{6-метилямидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 25 1-{{6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-{{2,6-дихлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он;
- 4-фенил-1-{{5-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 30 4-фенил-1-{{5-(трифторметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 1-{{6-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-{{2-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-{{5-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 35 1-{{2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 4-пропил-1-{{5-(трифторметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 1-{{6-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-{{6-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 40 1-{{1-(1H-имидазол-4-ил)пропил}пирролидин-2-он};
- 1-{{5-метил-1H-имидазол-4-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 1-{{2-метил-1H-имидазол-4-ил}метил}пирролидин-2-он;
- 1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
- 1-{{1-{{2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил}метил}-1H-имидазол-4-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
- 45 1-{{5-хлор-1H-имидазол-4-ил}метил}-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
- 1-{{5-бром-1H-имидазол-4-ил}метил}-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
- 1-{{5-бром-1H-имидазол-4-ил}метил}-5-хлор-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

- 1-(1H-имидазол-5-илметил)пирролидин-2-он;
 1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]пирролидин-2-он;
 1-метил-5-[(2-оксопирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-4-карбонитрил;
 1-(1H-имидазол-5-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он;
 5 1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он;
 1-[(4-метокси-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]пирролидин-2-он;
 1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-метил-5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-4-карбонитрил;
 1-метил-5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-4-карбоксамид;
 10 N-бензил-2-(5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-1-ил)ацетамид;
 1-метил-5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-2-карбонитрил;
 1-[(4-хлор-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-метил-5-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-
 карбонитрил;
 15 1-[(4-бром-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(2,4-дихлор-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 бензил 1-метил-5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-2-
 илкарбамат;
 1-[(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 20 1-[(2-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 5-хлор-1-(1H-имидазол-5-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;
 1-[(2,4-дихлор-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(2,4-дихлор-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-
 2-он;
 25 1-[(2-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-
 он;
 1-[(4-бром-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-
 он;
 5-хлор-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;
 30 1-[(4-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-
 он;
 1-(1H-индол-2-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-(1H-индол-3-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
 3-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-индол-5-карбонитрил;
 35 1-[(2-метил-1H-индол-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(7-метокси-1H-индол-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6-нитро-1H-индол-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 4-пропил-1-{[6-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]метил}пирролидин-2-он;
 1-[(5-нитро-1H-индол-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 40 1-[(7-фтор-1H-индол-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(5-хлор-2-метил-1H-индол-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[1H-индол-3-ил(фенил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[1-(1H-индол-3-ил)пропил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[2-фурил(1H-индол-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 45 3-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)(фенил)метил]-1H-индол-5-карбонитрил;
 1-(1H-индол-4-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-(1H-индол-7-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-(изоксазол-4-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;

- 1-[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 4-(2,3,5-трифторфенил)-1-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил]пирролидин-2-он;
 5 4-фенил-1-(1H-пиразол-4-илметил)пирролидин-2-он;
 1-({1-[(4-метилфенил)сульфони́л]-1H-пиразол-4-ил}метил)-4-(2,3,5-трифторфенил)
 пирролидин-2-он;
 1-(1H-пиразол-4-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-
 10 2-он;
 1-[(1-хлор-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(5-амино-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-
 15 2-он;
 1-[(5-амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 (-)-1-(1H-пиразол-4-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 (+)-1-(1H-пиразол-4-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-(1H-пиразол-4-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;
 20 5-хлор-1-(1H-пиразол-4-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;
 5-хлор-1-({1-[(4-метилфенил)сульфони́л]-1H-пиразол-4-ил}метил)-1,3-дигидро-2H-
 индол-2-он;
 1-({5-хлор-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил}метил)-4-пропилпирролидин-
 2-он;
 25 1-[(5-амино-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(1-бензил-5-хлор-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-(1H-пиразол-5-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-
 30 он;
 1-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;
 1-[(6-бром-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-
 он;
 1-[(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 35 1-[(6-бром-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-
 он;
 1-[(6-бром-2-тиен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-
 2-он;
 4-пропил-1-[(2-тиен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]пирролидин-2-он;
 40 1-[(6-бром-2-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-
 пропилпирролидин-2-он;
 1-[(6-бром-2-трет-бутилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-
 2-он;
 1-[(2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
 45 1-[(2-трет-бутил-6-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-
 пропилпирролидин-2-он;
 1-{{2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-он;
 1-[(2-метил-6-тиен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-

2-он;

1-[(2-метил-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{[2-метил-6-(1Н-пиррол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

5 1-({6-[(1E)-гекс-1-енил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}метил)-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-хлор-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

10 1-{[2-метил-6-(фенилэтинил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-бром-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

15 1-[(6-гидрокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

4-(2,2-дифторвинил)-1-[(2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]пирролидин-2-он;

20 1-[(6-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

4-(2,2-дифторвинил)-1-[(5,6-диметил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]пирролидин-2-он;

25 4-(2,2-дифторвинил)-1-[(6-фтор-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]пирролидин-2-он;

1-[(5-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{[2-(4-бромфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

30 1-{[2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

4-(2,2-дифторвинил)-1-[(6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]пирролидин-2-он;

4-(2,2-дифторвинил)-1-[(5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]

35 пирролидин-2-он;

4-(2,2-дифторвинил)-1-[(2-тиен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]пирролидин-2-он;

1-{[2-(4-хлорфенил)-6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

40 1-{[2-(4-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

1-[(6-хлор-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

1-{[6-хлор-2-(4-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метил}-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

45 1-[(2-циклопропил-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

1-[(5-хлор-2-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)

пирролидин-2-он;

1-[(5-хлор-2,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

1-[(5-бром-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

4-пропил-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-2-он;

(-)-1-(1-пиридин-3-илпропил)пирролидин-2-он;

5-хлор-1-[(2-фторпиридин-3-ил)метил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он;

1-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{[6-(бензиламино)пиридин-3-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-аминопиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)пирролидин-2-он;

1-[(2-изопропил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

4-пропил-1-[(2-пропил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]пирролидин-2-он;

1-[(6-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(1-бензоил-6-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-фенил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

1-[(7-оксидо-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-илметил)пирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илметил)пирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-илметил)пирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-илметил)пирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1Н-пирроло[3,2-в]пиридин-3-илметил)пирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-илметил)пирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-илметил)пирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1,3,4-тиадиазол-2-илметил)пирролидин-2-он;

1-[(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)метил]пирролидин-2-он;

1-(1,3-тиазол-5-илметил)пирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-1,3-тиазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;

1-{[2-(диметиламино)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;

1-{[2-(метиламино)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;

1-[(2-пирролидин-1-ил-1,3-тиазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;

5-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1,3-тиазол-2(3Н)-он;

4-фенил-1-{[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-7-ил]метил}пирролидин-2-он;

4-фенил-1-[(3-фенил[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-7-ил)метил]пирролидин-2-он;

4-фенил-1-{[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-8-ил]метил}пирролидин-2-он;

4-пропил-1-{[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-8-ил]метил}пирролидин-2-он;

4-фенил-1-[(3-фенил[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-8-ил)метил]пирролидин-2-он;

1-[(6-хлор-3-фенил[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-8-ил)метил]-4-пропилпирролидин-

2-он;

1-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-8-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он;

1-{[6-хлор-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-8-ил]метил}-4-фенилпирролидин-2-он;

5 1-[(6-хлор-3-фенил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-8-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он;

1-[(2-фториндолизин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-(1*H*-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;

10 1-[(6-бром-2-хлор-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-бром-2-фенил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-(3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-бром-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

15 1-[(6-бром-2-хлор-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-бром-2-фенил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

20 1-[(6-бром-2-циклопропил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

1-[(3-хлор-7*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридазин-7-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-метил-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-метил-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

25 1-[(2-фенил-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-фтор-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-бром-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-хлор-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-(2,3-дигидро-1*H*-индол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;

30 1-[(5-фтор-2-фенил-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1*H*-индол-2-карбонитрил;

1-[(2-бром-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2,5-дихлор-1*H*-индол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

35 4-пропил-1-(9*H*-пурин-9-илметил)пирролидин-2-он;

1-{[6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

1-{[6-(бензиламино)-9*H*-пурин-9-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он;

4-пропил-1-{[6-(пропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]метил}пирролидин-2-он;

1-({[6-(циклопропилметил)амино]-9*H*-пурин-9-ил}метил)-4-пропилпирролидин-2-он;

40 4-пропил-1-[(6-пирролидин-1-ил-9*H*-пурин-9-ил)метил]пирролидин-2-он;

1-[(5-бром-3-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-бром-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-бром-3-фенил-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)метил]-4-пропилпирролидин-

45 2-он;

1-[(2-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

4-пропил-1-(1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-илметил)пирролидин-2-он;

1-(3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;

1-(8H-изотиазоло[5,4-b]индол-8-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он;

1-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)пирролидин-2-он;

1-[(2,5-дихлор-1H-пиррол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-1H-пиррол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

5 1-[(2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он;

2-хлор-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-5-карбонитрил;

2-хлор-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбонитрил;

4-пропил-1-[(2,5,6-трихлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-он;

10 1-[(2-хлор-6-метокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-5-метокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-6-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-5-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-6-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

15 1-[(2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-он;

1-[(6-бром-2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(5-бром-2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

20 1-[(2,6-дихлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[(2,5-дихлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-[[2-хлор-6-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-

он;

1-[[2-хлор-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-

25 он;

1-[(2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-он;

1-[(2-хлор-6-гидрокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

1-(пиридин-4-илметил)пирролидин-2-он, и

1-[(2-хлор-5-гидрокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он.

30 viii) Патент США №4696943

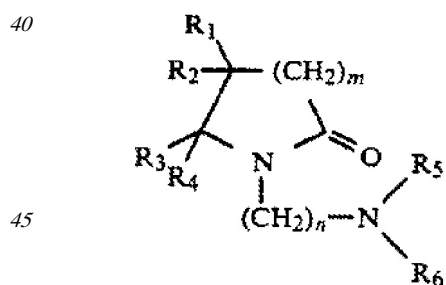
Данное изобретение относится к новому соединению, (S)-альфа-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамиду.

ix) Патент США № 4696942

Данное изобретение относится к новому соединению, (R)-альфа-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамиду.

35 х) Патент США № 5334720

В соответствии с данным изобретением, предлагаются новые соединения формулы I,



где R1, R2, R3 и R4, которые могут быть одинаковы или различны, независимо

обозначают атом водорода, C1-6 алкил, фенил или фенил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, гидроксильной, нитро, амино, C1-6 алкильными или C1-С6 алкокси группами;

5 R5 и R6 независимо обозначают атом водорода, C1-С6 алкил или C3-С6 циклоалкил, или же R5 и R6 вместе с атомом азота образуют C4-6 N-гетероцикл;

m обозначает целое число 1-2, и

n обозначают целое число 1-3;

при условии, что

10 два из заместителей R1, R2, R3 и R4 независимо обозначают фенил или замещенный фенил, а другие два независимо обозначают атом водорода или C1-6 алкил; или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений формулы I включают соли неорганических кислот, например, атом галогеноводородных кислот, например хлористоводородной или бромистоводородной кислоты; или соли 15 органических кислот, например, муравьиной, уксусной или молочной кислоты. Указанная кислота может быть многоосновной, например, серной, фумаровой, малеиновой или лимонной кислотой.

Данное изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам и оптическим энантиомерным формам соединений формулы I

20 В соединениях формулы I алкильные группы, которые могут быть представлены группами R1, R2, R3, R4, R5 и R6, включают метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, изобутил и втор-бутил;

циклоалкильные группы, которые могут быть представлены группами R5 и R6, включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил;

25 C1-6 алкоксигруппы включают метокси, этокси и пропокси; галогеновые группы включают атом фтора, атом хлора, атом брома или атом иода.

Авторы данного изобретения предпочитают соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, где:

30 R1 обозначает атом водорода, фенил или замещенный фенил, предпочтительно фенил;

R2 обозначает атом водорода, фенил или замещенный фенил, предпочтительно фенил;

R3 обозначает атом водорода, фенил или замещенный фенил, предпочтительно атом водорода;

35 R4 обозначает атом водорода, фенил или замещенный фенил, предпочтительно атом водорода;

R5 обозначает атом водорода, C1-3 алкил или циклопропил, предпочтительно атом водорода или метил;

40 R6 обозначает атом водорода, C1-3 алкил или циклопропил, предпочтительно атом водорода или метил;

m обозначает целое число, равное 1-2, предпочтительно 2;

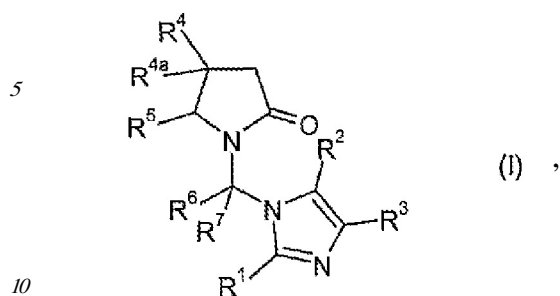
N обозначает целое число равное 1-2, предпочтительно 1.

Авторы данного изобретения особенно предпочитают соединения формулы I, где R1 и R2 оба обозначают фенил.

45 Авторы данного изобретения особенно предпочитают соединения формулы I, в которых один из R5 и R6 обозначает атом водорода, а другой представляет собой атом водорода или метил.

xi) Международная патентная публикация WO2005/054188

В соответствии с одним аспектом данного изобретения, предлагается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



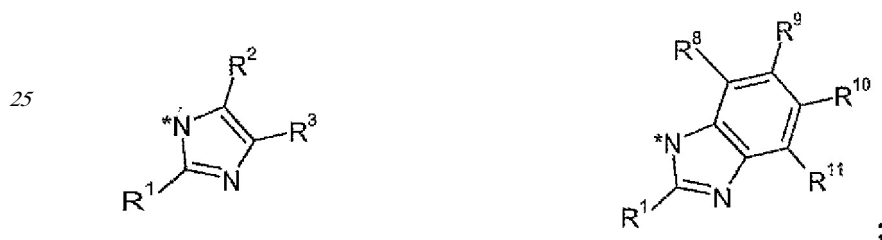
где

R1 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, C3-23 циклоалкил, атом галогена, гидрокси, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, гуанидин, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, арил или гетероцикл;

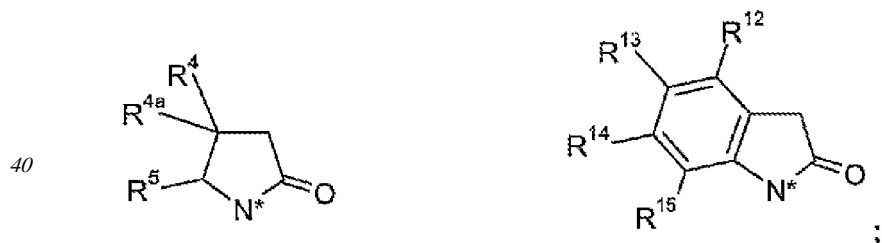
R2 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, алкокси, amino, атом галогена, гидрокси, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат или арил;

R3 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, алкокси, amino, атом галогена, гидрокси, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат или арил;

или же R2 и R3 могут вместе с имидазольным циклом образовывать следующий 1H-бензимидазольный цикл



R4 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, C2-12 алкенил, C2-12 алкинил, арил, азидо, алкоксикарбониламино, арилсульфонилокси или гетероцикл; R4a обозначает атом водорода или C1-20 алкил; или R4 и R4a вместе могут образовать C3-8 циклоалкил; R5 обозначает атом водорода; или же R4, R4a и R5 могут вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом могут образовывать следующее 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл,



R6 обозначает атом водорода или C1-20 алкил; R7 обозначает атом водорода; или R6 и R7 соединены с образованием C3-6 циклоалкила; R8 обозначает атом водорода, атом галогена, нитро, циано, C1-20 алкил или алкокси; R9 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, атом галогена, гидрокси, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил или арилсульфинил;

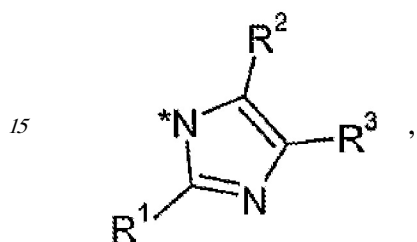
R10 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, атом галогена, гидроксильная группа, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил или арилсульфинил;

R11 обозначает атом водорода, атом галогена, нитро, циано, C1-20 алкил или алкокси;

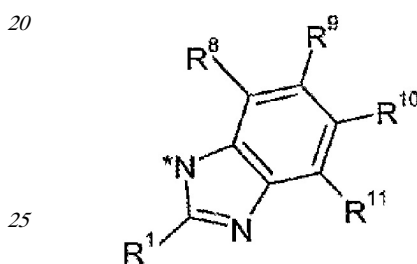
5 R12 обозначает атом водорода или атом галогена;

R13 обозначает атом водорода, нитро, атом галогена, гетероцикл, amino, арил, C1-20 алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, или алкокси, незамещенный или замещенный атомом галогена; R14 обозначает атом водорода, C1-20 алкил или атом галогена;

10 R15 обозначает атом водорода, C1-20 алкил или атом галогена; при условии, что R4 отличен от атома водорода, когда

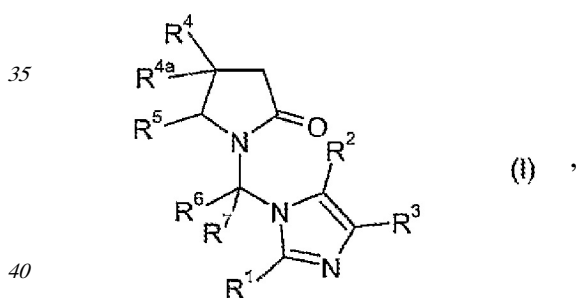


N представляет собой группу формулы



Звездочка * обозначает место присоединения заместителей.

30 В предпочтительном варианте его осуществления данное изобретение касается соединения, имеющего формулу I, его таутомеров, геометрических изомеров (включая цис- и транс-изомеры, Z- и E-изомеры), энантиомеров, диастереоизомеров и их смесей (включая все возможные смеси стереоизомеров) или его фармацевтически приемлемой соли



где

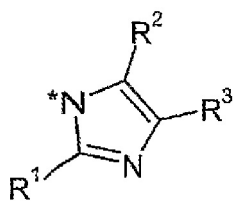
R1 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, C3-8 циклоалкил, атом галогена, гидроксильная группа, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, гуанидин, алкилтио, алкилсульфонил, алкилсульфинил, арил или гетероцикл;

R2 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, атом галогена, циано, сложный эфир, карбамат или амидо;

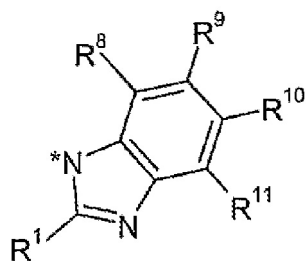
R3 обозначает атом водорода, циано, C1-20 алкил, атом галогена или сложный эфир;

или же R2 и R3 с вместе имидазольным циклом могут образовать следующий 1H-бензимидазольный цикл

5



10

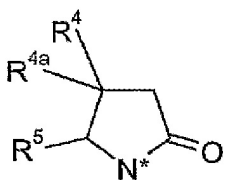


;

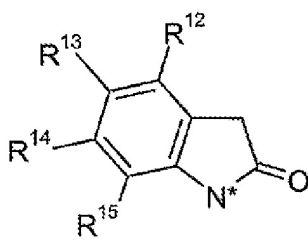
R4 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, C2-12 алкенил или арил; R4a обозначает атом водорода;

R5 обозначает атом водорода; или R4, R4a и R5 вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом могут образовать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл

15



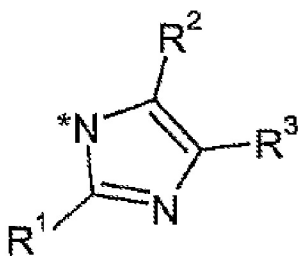
20



;

R6 обозначает атом водорода или C1-20 алкил; R7 обозначает атом водорода; или R6 и R7 соединены с образованием C3-6 циклоалкила; R8 обозначает атом водорода; R9 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, атом галогена или алкокси; R10 обозначает атом водорода, C1-20 алкил, атом галогена или циано; R11 обозначает атом водорода; R12 обозначает атом водорода или атом галогена; R13 обозначает атом водорода, атом галогена, гетероцикл или C1-20 алкил; R14 обозначает атом водорода; R15 обозначает атом водорода; при условии, что R4 отличен от атом водорода, когда

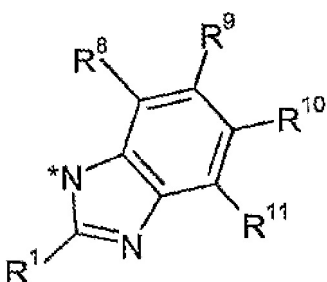
30



35

представляет собой группу формулы

40



45

Термин "алкил" в данном описании обозначает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие линейные (неразветвленные), либо разветвленные,

либо циклические структуры или их комбинации и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, более предпочтительно 1-4 атома углерода; наиболее предпочтительные алкильные группы имеют 1-3 атома углерода. Алкильные группы необязательно могут быть замещены от 1 до 5 заместителями, независимо
5 выбранными из группы, которая включает атом галогена, гидроксигруппы, циано, азидо, арилокси, алкокси, алкилтио, алканоиламино, арилкарбониламино, аминакарбонил, метиламинакарбонил, диметиламинакарбонил или арил. В данном случае алкильными группами обычно являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1-этилпропил, н-гептил, 2,4,4-триметилпентил, н-децил, хлорметил, трифторметил,
10 2-бром-2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил, (4-хлорфеноксигруппа)метил, бензил, 2-фенилэтил или 2-(метилтио)этил.

Предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 1-этилпропил, 2,4,4-триметилпентил, хлорметил,
15 трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил или 2-(метилтио)этил. Более предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, азидометил или трифторметил. Наиболее предпочтительными алкильными группами являются метил или н-пропил.

20 Термин "циклоалкил" в данном описании обозначает одновалентную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, обычно 3-6 атомов углерода, полученную из насыщенного циклического углеводорода, которая может быть замещена любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп.

25 Предпочтительными циклоалкильными группами являются циклопропил и циклогексил.

Термин "алкенил" в данном описании обозначает линейные, разветвленные или циклические ненасыщенные углеводородные радикалы или их комбинаций, имеющие по крайней мере одну двойную углерод-углеродную связь, которые содержат 2-12 атомов углерода, обычно предпочтительно 2-4 атома углерода. Алкенильные группы
30 необязательно замещены любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, которые выбраны из группы, описанной выше для алкильных групп. Обычно алкенильная группа представляет собой этенил (винил), необязательно замещенный от 1 до 3 атомами галогена. Предпочтительной алкенильной группой в данном изобретении является 2,2-
35 дифторвинил.

Термин "алкинил" в данном описании обозначает линейные, разветвленные или циклические ненасыщенные углеводородные радикалы или их комбинаций, имеющие по крайней мере одну тройную углерод-углеродную связь, которые содержат 2-12 атомов углерода, обычно предпочтительно 2-6 атомов углерода, и которые
40 необязательно замещены любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, которые выбраны из группы, описанной выше для алкильных групп. Предпочтительной алкинильной группой является галогензамещенная алкинильная группа (галогеналкинильная группа).

Группы, которые определяются приставками, такими как "втор", "изо", "трет" и т.п.
45 (например, "изопропил", "втор-бутил"), являются разветвленными производными.

Термин "арил" в данном описании определяется как фенил, необязательно замещенный от 1 до 4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, циано, алкокси, алкилтио, C1-3 алкила или азидо, предпочтительно атомом галогена

или азидо. В данном изобретении арильными группами обычно являются фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил.

5 Предпочтительными арильными группами являются фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительными арильными группами являются фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

10 Термин "гетероцикл" в данном описании включает ароматическую или неароматическую циклоалкильную группу, определение которой дано выше, имеющую по крайней мере один атом O, S и/или N, который прерывает карбоциклическую кольцевую структуру. Гетероциклические группы необязательно могут быть замещены алкильными группами или атомами галогена и необязательно один из атомов углерода в карбоциклической кольцевой структуре может быть замещен карбонилем. Обычно гетероциклами являются 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-тетрагидрофуранил, 1Н-пиррол-2-ил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-2-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил, 5-хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 3,5-диметил-4-изотиазолил, 1Н-имидазол-2-ил, 1-метил-1Н-имидазол-2-ил, 4-метил-1Н-имидазол-5-ил или 2-метил-1,3-тиазол-4-ил.

Предпочтительными гетероциклами являются 1Н-имидазол-2-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиррол-2-ил.

25 Термин "атом галогена" в данном описании включает атом хлора, атом брома, атом фтора и атом иода. Обычно атомами галогена являются атом хлора, атом брома и атом фтора. Предпочтительными атомами галогена являются атом фтора, атом брома и атом хлора.

Термин "гидрокси" в данном описании обозначает группу формулы -ОН.

30 Термин "алкокси" в данном описании обозначает группу формулы -ORa, где Ra обозначает алкильную группу, значение которой определено выше. Предпочтительной алкокси группой является метокси.

Термин "арилокси" в данном описании обозначает группу формулы -ORb, где Rb обозначает арильную группу, значение которой определено выше. Предпочтительной арилокси группой является фенокси.

35 Термин "сложный эфир" в данном описании обозначает группу формулы -COORc, где Rc обозначает алкильную группу или арильную группу, значение которой определено выше. Предпочтительной сложноэфирной группой является метоксикарбонил.

40 Термин "амидо" в данном описании обозначает группу формулы -CONH₂.

Термин "амино" в данном описании обозначает группу формулы -NH₂.

Термин "аминопроизводное" в данном описании обозначает алкиламино или ариламино группу, в которой термины "алкил" и "арил" определены выше.

45 Термин "циано" в данном описании обозначает группу формулы -CN.

Термин "нитро" в данном описании обозначает группу формулы -NO₂.

Термин "азидо" в данном описании обозначает группу формулы -N₃.

Термин "гуанидина" в данном описании обозначает группу формулы -NHC(=NH)

NH₂.

Термин "алкилтио" в данном описании обозначает группу формулы -SRd, где Rd обозначает алкильную группу, значение которой определено выше. Одной алкилтио группой является метилтио.

5 Термин "алкилсульфонил" в данном описании обозначает группу формулы -S(=O)₂Re, где Re обозначает алкильную группу, значение которой определено выше. Одной алкилсульфонильной группой является метилсульфонил.

10 Термин "алкилсульфинил" в данном описании обозначает группу формулы -S(=O)Rf, где Rf обозначает алкильную группу, значение которой определено выше. Одной алкилсульфинильной группой является метилсульфинил.

Термин "арилтио" в данном описании обозначает группу формулы -SRg, где Rg обозначает арильную группу, значение которой определено выше.

15 Термин "арилсульфонил" в данном описании обозначает группу формулы -S(=O)₂Rh, где Rh обозначает арильную группу, значение которой определено выше.

Термин "арилсульфинил" в данном описании обозначает группу формулы -S(=O)Ri, где Ri обозначает арильную группу, значение которой определено выше.

20 Термин "карбамат" в данном описании обозначает группу формулы -N(H)C(O)ORl, где Ri обозначает алкил или арил, значения которых определены выше. Обычно карбаматными группами являются (пропоксикарбонил)амино или (бензилоксикарбонил)амино. Одной карбаматной группой является (бензилоксикарбонил)амино.

Термин "алканоиламино" в данном описании обозначает группу формулы -NHC(=O)Rk, где Rk обозначает алкильную группу, значение которой определено выше.

25 Термин "(арилкарбонил)амино" в данном описании обозначает группу формулы -NHC(=O)Rm, где Rm обозначает арильную группу, значение которой определено выше. Одним (арилкарбонил)амино является бензоиламино.

30 Обычно Rl обозначает атом водорода, C1-10 алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, гидроксид, циано, метилтио, фенилом или 4-хлорфенокси; гидроксид; C3-6 циклоалкил; атом галогена; сложный эфир; амидо; нитро; циано; амино; фенил; алкилтио; алкилсульфонил; алкилсульфинил; гетероцикл, незамещенный или замещенный алкильными группами; или гуанидин.

35 В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Rl обозначает атом водорода; метил; этил; изопропил; н-пропил; циклопропил; н-бутил; изобутил; трет-бутил; 1-этилпропил; 2,4,4-триметилпентил; гидроксиметил; хлорметил; трифторметил; 2,2,2-трифторэтил; цианометил; 2-(метилтио)этил; атом хлора; атом брома; нитро; циано; амино; аминокарбонил; метоксикарбонил; метилтио; метилсульфинил; метилсульфонил; фенил; 2-фурил; 3-фурил; 1Н-пиррол-2-ил; 1-метил-1Н-пиррол-2-ил; 2-тиенил; 1Н-пиразол-3-ил; 1,2,3-тиадиазол-4-ил или 1Н-имидазол-2-ил. Более предпочтительно Rl обозначает атом водорода; метил; этил; изопропил; н-пропил; н-бутил; метилтио; нитро; циано; амино; атом хлора или 1Н-пиррол-2-ил. Наиболее предпочтительно Rl обозначает атом водорода; метил; метилтио; нитро; циано; амино или атом хлора.

45 Обычно R2 обозначает атом водорода; C1-4 алкил, незамещенный или замещенный с помощью гидроксид, алканоиламино или бензоиламино; атом галогена; сложный эфир; циано; алкил карбамат; [(N-метокси-N-метил)амино]карбонил. Предпочтительно R2 обозначает атом водорода; метил; гидроксиметил; (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил; [(бензилокси)карбонил]амино, атом хлора или циано. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R2

обозначает атом водорода, атом хлора или циано.

Обычно R3 обозначает атом водорода; C1-4 алкил, незамещенный или замещенный с помощью гидроксигруппы; атом галогена; сложный эфир или циано. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R3 обозначает атом водорода; гидроксиметил;

атом хлора; циано.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R3 обозначает атом водорода или циано. В некоторых вариантах R3 обозначает атом водорода.

Обычно R4 обозначает атом водорода; C1-4 алкил, незамещенный или замещенный атомами галогена; C2-4 алкенил, замещенный атомами галогена, или фенильную группу, незамещенную или замещенную азидо или/и атомами галогена. Предпочтительно R4 обозначает атом водорода, н-пропил, 2,2-дифторвинил, фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил.

Более предпочтительно R4 обозначает атом водорода, н-пропил, 2,2-дифторвинил, фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительно R4 обозначает н-пропил, 2,2-дифторвинил, фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

Как правило, R4a обозначает атом водорода.

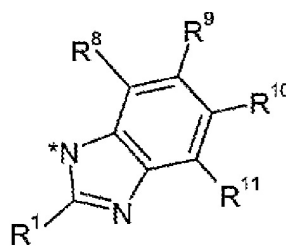
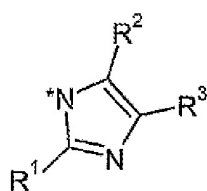
Как правило, R5 обозначает атом водорода.

Как правило, R6 обозначает атом водорода или C1-10 алкил, незамещенный или замещенный с помощью гидроксигруппы или азидо. Предпочтительно R6 обозначает атом водорода или азидометил. Более предпочтительно R6 обозначает атом водорода.

Обычно R7 обозначает атом водорода.

В других вариантах осуществления данного изобретения R6 и R7 соединены и образуют циклопропил.

В других вариантах осуществления данного изобретения R2 и R3 могут вместе с имидазольным циклом образовывать следующий 1H-бензимидазольный цикл



Обычно R8 обозначает атом водорода.

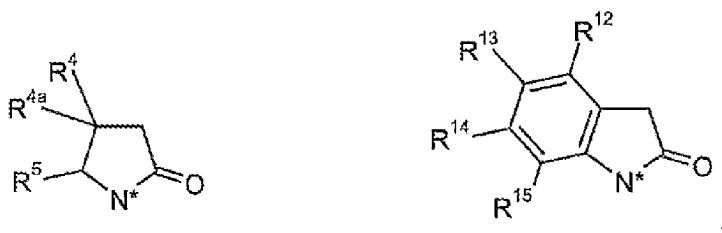
Обычно R9 обозначает атом водорода, атом галогена, 1-3 алкил или алкокси. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R9 обозначает атом водорода, метил, атом хлора или метокси. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R9 обозначает атом водорода.

Обычно R10 обозначает атом водорода; атом галогена; циано; C1-3 алкил, незамещенный или замещенный атомами галогена; или алкокси. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R10 обозначает метил, атом водорода, трифторметил, атом фтора, циано или метокси. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R10 обозначает атом водорода, трифторметил, атом фтора или

циано.

Обычно R11 обозначает атом водорода.

В других вариантах осуществления данного изобретения R4, R4a и R5 вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом могут образовать 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл.



Обычно R12 обозначает атом водорода или атом галогена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R12 обозначает атом водорода, атом хлора или атом фтора. В некоторых вариантах R12 обозначает атом водорода.

Обычно R13 обозначает атом водорода; C1-3 алкил; атом галогена или тиазолил, незамещенный или замещенный алкильными группами, такой как метилтиазолил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R13 обозначает атом водорода, атом хлора, атом брома или метил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R13 обозначает атом хлора, атом брома или метил.

Обычно R14 обозначает атом водорода.

Обычно R15 обозначает атом водорода.

В общем варианте осуществления изобретения данного изобретения соединениями формулы I или его фармацевтически приемлемыми солями являются соединения, в которых

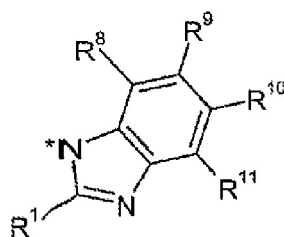
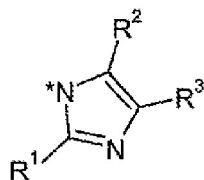
R1 выбран из атома водорода; C1-10 алкила, незамещенного или замещенного атомом галогена, гидроксигруппы, циано, метилтио, фенилом или 4-хлорфеноксигруппы; C3-6 циклоалкила; атома галогена; сложного эфира; амидо; нитро; циано; амина; фенила; алкилтио; алкилсульфонила; алкилсульфинила; гетероцикла, незамещенного или замещенного алкильной группой; или гуанидина; R2 выбран из атома водорода; C1-4 алкила, незамещенного или замещенного с помощью гидроксигруппы, алканоиламино или бензоиламино; атома галогена; сложного эфира; циано; алкилкарбамата или [(N-метокси-N-метил)амино]карбонила.

R3 выбран из атома водорода; C1-4 алкила, незамещенного или замещенного с помощью гидроксигруппы; атома галогена; сложного эфира или циано; R4 выбран из атома водорода; C1-4 алкила, незамещенного или замещенного атомами галогена; C2-4 алкенила, замещенного атомами галогена, или фенильной группы, незамещенной или замещенной с помощью азидо или/и атомами галогена;

R4a обозначает атом водорода; R5 обозначает атом водорода; R6 выбран из атома водорода или C1-10 алкила, незамещенного или замещенного с помощью гидроксигруппы или азидо;

R7 обозначает атом водорода; или R6 и R7 могут быть соединены с образованием циклопропила; или R2 и R3 вместе с имидазольным циклом могут образовывать следующий 1H-бензимидазольный цикл

5

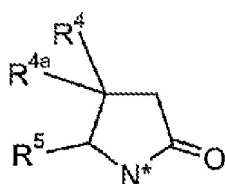


R8 обозначает атом водорода; R9 выбран из атом водорода, атома галогена, C1-3 алкила; алкокси;

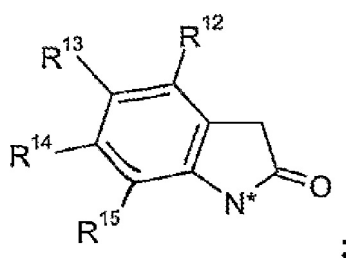
10

R10 выбран из атома водорода; атома галогена; циано или C1 алкила, незамещенного или замещенного атомами галогена; или алкокси; R1 обозначает атом водорода; или R4, R4a и R5 вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом могут образовывать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл

15



20



R12 выбран из атома водорода или атома галогена;

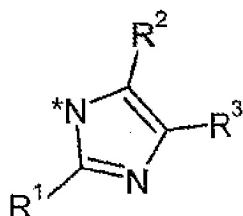
R13 выбран из атома водорода; C1-3 алкила; атома галогена; тиазолила, незамещенного или замещенного алкильными группами, такого как метилтиазолил;

25

R14 обозначает атом водорода;

R15 обозначает атом водорода; при условии, что R4 отличен от атома водорода когда

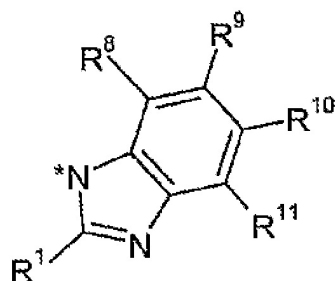
30



35

представляет собой группу формулы

40



45

В одном из вариантов осуществления данного изобретения, соединениями формулы I или их фармацевтически приемлемыми солями, являются соединения, в которых

R1 выбран из атома водорода, метила, этила, изо-пропила, н-пропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, 1-этилпропила, 2,4,4-триметилпентила, трифторметила,

2,2,2-трифторэтила, гидроксиметила, хлорметила, цианометила, 2-(метилтио)этила, атома хлора, атома брома, нитро, циано, amino, аминокарбонила; метоксикарбонила; метилтио; метилсульфинила; метилсульфонила, фенила, 2-фурила, 3-фурила; 1Н-пиррол-2-ила, 1-метил-1Н-пиррол-2-ила, 2-тиенила, 1Н-пиразол-3-ила, 1,2,3-тиадиазол-4-ила
5 или 1Н-имидазол-2-ила;

R2 выбран из атома водорода, метила, гидроксиметила, (ацетиламино)метила, (пропиониламино)метила, (бензоиламино)метила, (бензилоксикарбонил)амино, атома хлора или циано;

R3 выбран из атома водорода, гидроксиметила, атома хлора, циано;

10 или R2 и R3 вместе с имидазольным циклом могут образовывать следующий 1Н-бензимидазольный цикл



R8 обозначает атом водорода;

20 R9 выбран из атома водорода, метила; атома хлора; метокси;

R10 выбран из метила, атом водорода, трифторметила, атома фтора, циано или метокси;

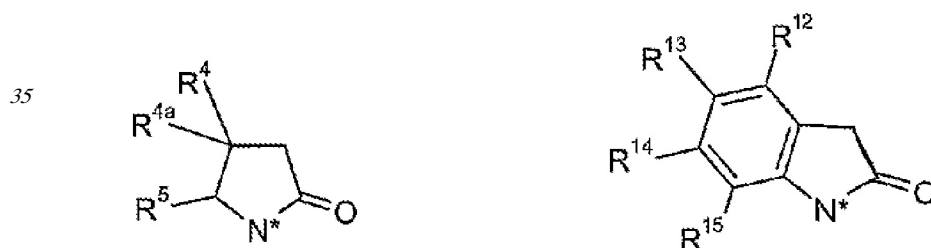
R обозначает атом водорода;

25 R4 выбран из атома водорода, n-пропил, 2,2-дифторвинила, фенила, 3-хлорфенила, 3-фторфенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 3,5-дифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 2,3,4-трифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 2,3,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3-азидо-2,4-дифторфенила или 3-азидо-2,4,6-трифторфенила.

R4a обозначает атом водорода;

R5 обозначает атом водорода;

30 или R4, R4a и R5 вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом могут образовывать следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



40 R12 выбран из атома водорода; атома хлора; атома фтора;

R13 выбран из атома водорода; атома хлора; атома брома; метила;

R14 обозначает атом водорода;

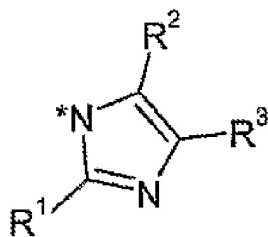
R15 обозначает атом водорода;

R6 выбран из атома водорода; азидометила;

45 R7 обозначает атом водорода;

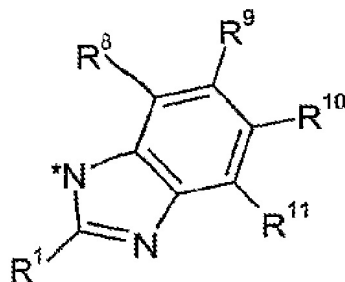
или R6 и R7 соединены с образованием циклопропила; при условии, что R4 отличен от атома водорода, когда

5



представляет собой группу формулы

10



15

В одном варианте осуществления изобретения соединениями формулы I или их фармацевтически приемлемой солью являются соединения, в которых

20

R1 выбран из атома водорода; метила; этила; изопропила; н-пропила; н-бутила; метилтио; нитро; циано; amino; атома хлора; или 1H-пиррол-2-ила;

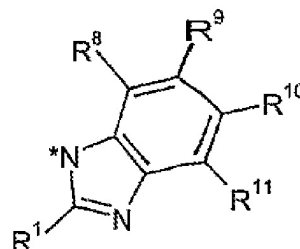
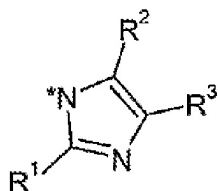
R2 выбран из атома водорода; атома хлора; циано;

R3 выбран из атома водорода, циано;

или R2 и R3 вместе с имидазольным циклом могут образовывать следующий 1H-бензимидазольный цикл

25

30



R8 обозначает атом водорода;

R9 обозначает атом водорода;

35

R10 выбран из атома водорода, трифторметила, атома фтора, циано;

R11 обозначает атом водорода;

R4 выбран из атома водорода, н-пропила, 2,2-дифторвинила, фенила, 3-хлорфенила, 3-фторфенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 3,5-дифторфенила, 3,4-дифторфенила; 3-хлор-4-фторфенила, 2,3,4-трифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 2,3,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила или 3-азидо-2,4-дифторфенила;

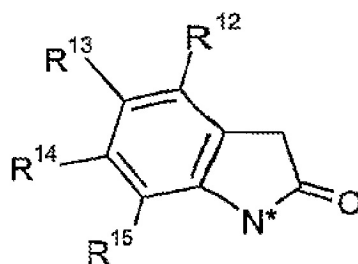
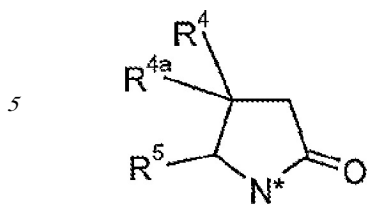
40

R4a обозначает атом водорода;

R5 обозначает атом водорода;

или R4, R4a и R5 вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом могут образовывать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл

45



где

R¹² обозначает атом водорода;

R¹³ выбран из метила; атома хлора; атома брома;

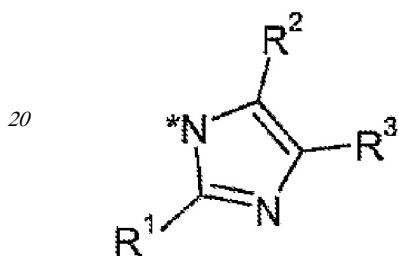
R¹⁴ обозначает атом водорода;

R¹⁵ обозначает атом водорода;

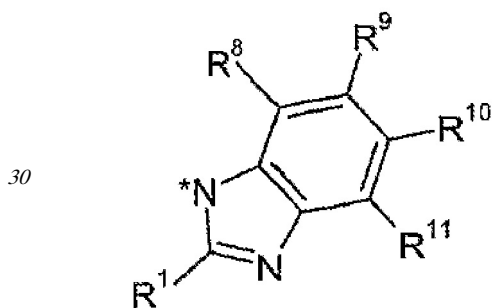
R⁶ обозначает атом водорода;

R⁷ обозначает атом водорода;

при условии, что R⁴ отличен от атома водорода, когда



R¹¹ представляет собой группу формулы



35 В одном варианте осуществления данного изобретения соединениями формулы I или их фармацевтически приемлемой солью являются соединения, в которых

R¹ выбран из атома водорода, метила, метилтио, нитро, циано, амина, атома хлора;

R² выбран из атома водорода, атома хлора, циано;

R³ обозначает атом водорода;

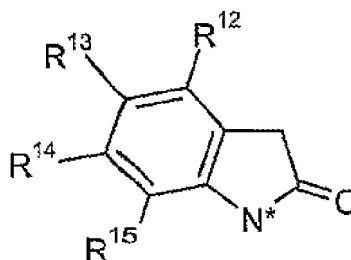
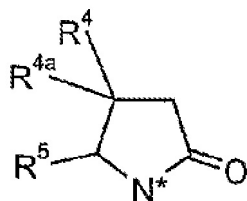
40 R⁴ выбран из n-пропила, 2,2-дифторвинила, фенила, 3-хлорфенила, 3-фторфенила, 3,5-дифторфенила, 2,3,4-трифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 2,3,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3-азидо-2,4-дифторфенила;

R^{4a} обозначает атом водорода;

R⁵ обозначает атом водорода;

45 или R⁴, R^{4a} и R⁵ вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом могут образовывать следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл

5



R12 обозначает атом водорода;

10

R13 выбран из атома хлора, атома брома, метила;

R14 обозначает атом водорода;

R15 обозначает атом водорода;

R6 обозначает атом водорода; R7 обозначает атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединениями являются:

15

1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-

фенилпирролидин-2-он; 4-(3-азидо-2,4,6-трифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)

пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-

2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-

дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-[(2-этил-1H-имидазол-1-

20

ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-

пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-

2-он; 1-[(2-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-[(2-

пропил-1H-имидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-он; (+)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-

пропилпирролидин-2-он; (-)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; 4-

25

(2,2-дифторвинил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1H-

имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-

пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(метилсульфинил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-

пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-трет-бутил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-

пропилпирролидин-2-он; 1-[1-(1H-имидазол-1-ил)циклопропил]пирролидин-2-он; 1-[(2-

30

метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 1-{[2-(метилсульфонил)-1H-

имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-

ил)метил]-1H-имидазол-2-карбоксамид; 4-(4-фторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)

пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;

4-(3-фторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторфенил)-1-

35

(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-

илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)

пирролидин-2-он; 4-(4-хлорфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1H-

имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-

илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-

40

трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-

пропилпирролидин-2-он; метил 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-

имидазол-2-карбоксилат; 1-[(2-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)

пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-

имидазол-2-карбонитрил; 1-[(2-амино-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-

45

2-он; 1-[(2,4-дихлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он;

1-[(5-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-

оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; 1-

{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил;

(+)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (-)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)-1-пирролидинил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-илметил]-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-{(5-метил-2-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{(5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{(5-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{(2-этил-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{(2,5-диметил-1H-имидазол-1-ил)метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{(2-хлор-(1H-имидазол-1-ил)метил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[2-азидо-1-(1H-имидазол-1-ил)этил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил}-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{(2-бром-4,5-дихлор-1H-имидазол-1-ил)метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{(2-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил}-4-пропилпирролидин-2-он; (+)-1-[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-{[5-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[4-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; бензил 1-{[2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-илкарбамат; N-{[1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-ил]метил]ацетамид; N-{[1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-ил]метил]бензамид; N-1-(1-[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил)-1H-имидазол-5-ил]метил]пропанамид; 1-(1H-бензимидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-метил-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-пропил-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-{[2-изопропил-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-амино-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(хлорметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; {1-[2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]метил}-1H-бензимидазол-2-ил}ацетонитрил; 1-{[5-метокси-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5-метил-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-изопропил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[6-хлор-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]метил}-2-пропил-1H-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-этил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(1H-пиррол-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-{[5-фтор-2-пропил-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[6-метил-2-(1H-

пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(6-метокси-2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 2-бутил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-[2-(метилтио)этил]-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-изобутил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5-фтор-2-(2,4,4-триметилпентил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 2-циклопропил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-(1Н-пирразол-3-ил)-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(2-циклопропил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(3-фурил)-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-циклопропил-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-изопропил-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-(1Н-имидазол-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(1-этилпропил)-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[6-метокси-2-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(2-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-тиен-2-ил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-{[2-(3-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-циклопропил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(1Н-пиррол-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 4-фтор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 4-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-[(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил; и 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединениями являются: 1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он, 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-[(2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-[(2-пропил-1Н-имидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-он; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 4-(4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-

илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(4-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-2-карбонитрил; 1-[(2-амино-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-5-карбонитрил; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрил; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[2-азидо-1-(1Н-имидазол-1-ил)этил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-5-карбонитрил; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-пропил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-этил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(1Н-пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил} пирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 2-бутил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(5-фтор-2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединениями являются: 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторметил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-[(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-2-карбонитрил; 1-[(2-амино-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-5-карбонитрил; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-

1-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-1H-имидазол-5-карбонитрил.

Некоторыми соединениями являются: (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он.

Форму кислотно-аддитивной соли соединения формулы I, которое существует в его свободной форме в виде основания, можно получить обработкой свободного основания соответствующей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, галогеноводородная кислота, такая как хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная кислота и т.п., или органическая кислота, такая как, например, уксусная, трифторуксусная, гидроксуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая кислота и т.п.

Соединения формулы I, содержащие кислые атомы водорода, можно превратить в их терапевтически активную, нетоксичную форму основно-аддитивной соли, например, соли с металлом или амином, путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Подходящие формы соли с основанием включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, в частности, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями включают, например, соли с N-метил-D-глюкамином, гидрабином и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

Обратно указанные солевые формы могут быть превращены в свободные формы обработкой соответствующим основанием или кислотой.

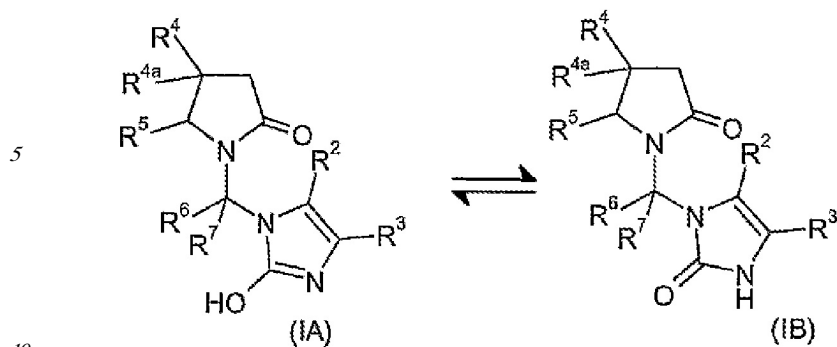
Соединения формулы I и их соли могут быть в форме сольвата, который входит в объем данного изобретения. Подобные сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Многие соединения формулы I и некоторые из их промежуточных соединений имеют в своей структуре по крайней мере один стереогенный центр. Указанный стереогенный центр может иметь R- или S-конфигурацию, при этом указанные обозначения R и S применяют в соответствии с правилами, приведенными в Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереомерные формы соединений формулы I или их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров).

Некоторые из соединений формулы I могут также существовать в таутомерных формах. Предполагается, что подобные формы, хотя они не указаны в явном виде в приведенной выше формуле, включены в объем настоящего изобретения.

Другой предпочтительный вариант осуществления данного изобретения относится также к соединениям формулы IA и их таутомерной форме IB



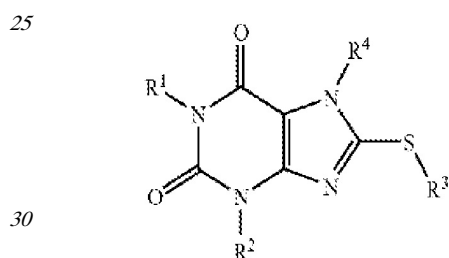
Что касается ссылки в данном изобретении на соединение или соединения, следует понимать, что изобретение охватывает указанное соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смесей, если нет специального указания на конкретную изомерную форму.

15 Соединения по данному изобретению могут существовать в различных полиморфных формах. Хотя они в явном виде не указаны в приведенной выше формуле, предполагается, что указанные формы включены в объем данного изобретения.

В объем данного изобретения также входят пролекарственные формы соединений формулы I и их различные подобласти и подгруппы.

20 xii) Заявка на патент США № 20090018148

В соответствии с одним аспектом, данное изобретение относится к соединениям, имеющим формулу I, их энантиомерам, диастереоизомерам и их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемым солям,



где

R1 обозначает атом водорода или C1-6 алкил;

R2 обозначает атом водорода или C1-4 алкил;

35 R3 обозначает группу формулы -CHR5R6 или бензильную группу;

R4 обозначает C1-8 алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C3-6 циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

R5 обозначает C2-4 алкил;

R6 обозначает C2-4 алкил, амидо или -COOR7;

40 R7 обозначает C1-4 алкил.

В соответствии с одним аспектом, данное изобретение относится к соединениям:

когда R1 обозначает атом водорода, R2 обозначает метил, R3 обозначает -CHR5R6, R6 обозначает этоксикарбонил и R5 обозначает этил, то R4 отличен от метила, н-пропила, изопропила, н-пентила, н-гептила, 3-бромбензила, 4-хлорбензила, 4-метилбензила или 2-фенилэтила;

когда R1 обозначает атом водорода, R2 обозначает метил, R3 обозначает бензил, то R4 отличен от изопропила, н-бутила, 3-метилбутила, бензила, фенилэтила или 3-фенилпропила;

когда R1 и R2 обозначают метил, R3 обозначает бензил, R4 отличен от метила, 3-метилбутила, бензила, 3-фенилпропила и 4-хлорфенилметила.

Наконец, рассматривается 8-(2-хлор-бензилсульфанил)-3-метил-7-октил-3,7-дигидропурин-2,6-дион.

5 Обычно, когда R3 представляет собой бензильную группу, то R4 обозначает C1-8 алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

Обычно, когда R3 представляет собой группу формулы -CHR⁵R⁶, то R4 обозначает C1-8 алкил, необязательно замещенный C3-6 циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

10 Термин "алкил" в данном описании представляет собой группу, которая обозначает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, включающие линейные (неразветвленные) или разветвленные фрагменты или их комбинации и содержащие 1-8 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно алкильные группы, имеющие 1-4 атома углерода. Алкильные группы необязательно могут быть замещены от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из группы, 15 которая включает гидроксильные, алкоксильные, циано-, этинил-, алкоксикарбонильные, ацил-, арил или гетероциклические. Алкильные группы необязательно могут быть замещены циклоалкилом, значение которого определено ниже. Предпочтительными алкильными группами, в соответствии с данным изобретением, являются метил, цианометил, этил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н- 20 бутил, изобутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосulfonyl)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Более предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н- 25 бутил, 3-пентил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Наиболее предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

30 Термин "циклоалкил" в данном описании обозначает одновалентную группу, содержащую от 3 до 8, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, полученную из насыщенного циклического углеводорода, которая может быть замещена любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из группы, которая описана выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкильной группой, в соответствии с данным изобретением, 35 является циклогексил.

Термин "арил" в данном описании обозначает фенильную группу, необязательно замещенную от 1 до 4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, 40 амино-, нитро-, алкокси- или аминосульфонила. Предпочтительными арильными группами являются фенил, 2-бромфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3-метоксифенил, 3-нитрофенил, 3-аминофенил или 4-(аминосulfonyl)фенил.

Термин "фенил" в данном описании обозначает ароматическую углеводородную группу формулы -C₆H₅.

45 Термин "бензильная группа" в данном описании обозначает группу формулы -CH₂-арил. Предпочтительными бензильными группами являются бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил или 4-(аминосulfonyl)бензил. Более предпочтительными бензильными группами являются бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или 3-аминобензил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения алкильные группы представляют собой

3-метоксибензил или 3-нитробензил.

Термин "атом галогена" в данном описании обозначает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом иода. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения атомом галогена является бром.

5 Термин "гидрокси" в данном описании обозначает группу формулы -ОН.

Термин "циано" в данном описании обозначает группу формулы -CN.

Термин "амино" в данном описании обозначает группу формулы -NH₂.

Термин "этинил" в данном описании обозначает группу формулы -C≡CH.

10 Термин "алкокси" в данном описании обозначает группу формулы -OR_a, где R_a обозначает алкильную группу, значение которой определено выше. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения алкокси группой является метокси.

Термин "нитро" в данном описании обозначает группу формулы -NO₂.

Термин "амидо" в данном описании обозначает группу формулы -C(=O)NH₂.

15 Термин "ацил" в данном описании обозначает группу формулы -C(=O)R_b, где R_b обозначает алкильную группу, значение которой определено выше. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ацильной группой является ацетил (-C(=O)Me).

20 Термин "алкоксикарбонил (или сложный эфир)" в данном описании обозначает группу формулы -COOR_c, где R_c обозначает алкильную группу; при условии, что R_c не представляет собой алкил, замещенный в альфа-положении гидрокси группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения алкоксикарбонильной группой является этоксикарбонил.

25 Термин "гетероцикл" в данном описании обозначает 5-членный цикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из O или N. Указанный гетероцикл может быть замещен одним или двумя C1-4 алкилами или нитро. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гетероциклами являются (3,5-диметилизоксазол-4-ил) или (5-нитро-2-фурил). Наиболее предпочтительным гетероциклом является (5-нитро-2-фурил).

30 В общем случае R₁ обозначает атом водорода или C1-6 алкил. Обычно R₁ обозначает атом водорода или C1-6 алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, алкокси, циано, этинила, алкоксикарбонила или ацила. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R₁ обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-пентил или н-гексил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R₁ обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R₁ обозначает атом водорода.

40 В общем случае R₂ обозначает атом водорода или C1-4 алкил. Обычно R₂ обозначает атом водорода или незамещенный C1-4 алкил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R₂ обозначает атом водорода, метил или н-бутил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R₂ обозначает метил.

45 В общем случае R₃ представляет собой группу формулы -CHR₅R₆ или бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R₃ обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R₃ обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил.

В общем случае R₄ обозначает C1-8 алкил, необязательно замещенный

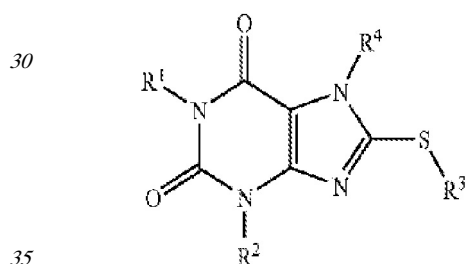
алкоксикарбонилем, С3-6 циклоалкилом, арилом или гетероциклом. Обычно R4 обозначает С1-8 алкил, необязательно замещенный циклогексилем, фенилом, бромфенилом, аминифенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминосульфониленфенилом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилем. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R4 обозначает н-бутил, изобутил, н-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфонил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R4 обозначает н-бутил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R4 обозначает 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил) метил.

В общем случае R5 обозначает С2-4 алкил. Обычно R5 обозначает незамещенный С2-4 алкил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R5 обозначает этил.

В общем случае R6 обозначает С2-4 алкил, амидо или -COOR7. Обычно R6 обозначает незамещенный С2-4 алкил, амидо или -COOR7. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R6 обозначает этил, амидо или этоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R6 обозначает этоксикарбонил.

В общем случае R7 обозначает С1-4 алкил. Обычно R7 обозначает незамещенный С1-4 алкил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения R7 обозначает этил.

Обычно в данном изобретении предлагаются соединения, имеющие формулу I, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые соли,



(I) ,

где

R1 обозначает атом водорода, С1-6 алкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси, алкокси, циано, этинила, алкоксикарбонила или ацила;

R2 обозначает атом водорода или незамещенный С1-4 алкил;

R3 представляет собой группу формулы -CHR5R6 или бензильную группу;

R4 обозначает С1-8 алкил, необязательно замещенный циклогексилем, фенилом, бромфенилом, аминифенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминосульфониленфенилом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилем;

R5 обозначает незамещенный С2-4 алкил;

R6 обозначает незамещенный С2-4 алкил, амидо или -COOR7;

R7 обозначает незамещенный С1-4 алкил;

при условии, что когда R1 обозначает атом водорода, R2 обозначает метил, R3

обозначает -CHR5R6, R6 обозначает этоксикарбонил, и R5 обозначает этил, то R4 отличен от н-пропила, изопропила, н-пентила, н-гептила, 3-бромбензила, 4-хлорбензила, 4-метилбензила или 2-фенилэтила.

В описанном выше варианте осуществления данного изобретения, иногда, когда R3 обозначает бензильную группу, то R4 обозначает C1-8 алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

В описанном выше варианте, иногда, когда R3 обозначает группу формулы -CHR5R6, то R4 обозначает C1-8 алкил, необязательно замещенный C3-6 циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

В одном варианте осуществления данного изобретения,

R1 обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-пентил или н-гексил;

R2 обозначает атом водорода, метил или н-бутил;

R3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

R4 обозначает н-бутил, изобутил, н-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфони)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что когда R1 обозначает атом водорода, R2 обозначает метил и R3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил, то R4 отличен от н-пентила, 3-бромбензила или 2-фенилэтила.

В описанном выше варианте осуществления данного изобретения, иногда, когда R3 обозначает 3-бромбензил, то R4 обозначает C1-8 алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

В описанном выше варианте, иногда, когда R3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то R4 отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

В более предпочтительном варианте осуществления данного изобретения R1 обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил;

R2 обозначает метил;

R3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

R4 обозначает н-бутил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что когда R1 обозначает атом водорода, R2 обозначает метил и R3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил, то R4 отличен от 3-бромбензила.

В описанном выше варианте осуществления данного изобретения, иногда, когда R3 обозначает 3-бромбензил, то R4 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил.

В описанном выше варианте осуществления данного изобретения, иногда, когда R3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то R4 отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

В одном варианте осуществления данного изобретения R1 обозначает атом водорода; R2 обозначает метил; R3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил; и R4 обозначает 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Еще один вариант осуществления данного изобретения включает соединения, в

которых R2 обозначает метил, R3 представляет собой группу формулы -CHR₅R₆, при этом R5 обозначает C₂₋₄ алкил, R6 обозначает амидо, или -COOR₇, где R7 обозначает метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединениями являются:

5 этил 2-[(7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(2-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-оксопропил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-[4-(аминосульфонил)бензил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(4-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(циклогексилметил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(1-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(2-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[1,7-дигексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[3-метил-2,6-диоксо-1,7-дипентил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутанамид; 2-[[7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[(1-этилпропил)тио]-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион; этил 2-[[8-[(3-бромбензил)тио]-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурин-7-ил]бутаноат; и этил 2-[[7-изобутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединениями являются:

этил 2-[(7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил 2-[[7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-

тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-({7-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио)бутаноат; этил 2-({3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио)бутаноат; этил 2-[(7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-[(7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[(1-этилпропил)тио]-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион; и этил 2-{8-[(3-бромбензил)тио]-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурин-7-ил}бутаноат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединениями являются: этил 2-{[7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; и этил 2-({3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио)бутаноат.

Форму кислотно-аддитивной соли соединения формулы I, которое существует в его свободной форме в виде основания, можно получить обработкой свободного основания подходящей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, галогеноводородная кислота, такая как хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная кислота и т.п., или органическая кислота, такая как, например, уксусная, трифторуксусная, гидроксидуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая кислота и т.п.

Соединения формулы I, содержащие кислые атомы водорода, можно превратить в их терапевтически активные, нетоксичные формы основно-аддитивной соли, например, соли с металлом или амином, путем обработки подходящими органическими и неорганическими основаниями. Подходящие солевые формы с основаниями включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями включают, например, соли с N-метил-D-глюкамином, гидрабамином и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

Обратно указанные солевые формы могут быть превращены в свободные формы обработкой соответствующим основанием или кислотой.

Соединения формулы I и их соли могут быть в форме сольвата, который входит в объем данного изобретения. Подобные сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Многие соединения формулы I и некоторые из их промежуточных соединений имеют в своей структуре по крайней мере один стереогенный центр. Указанный стереогенный центр может иметь R- или S-конфигурацию, при этом указанные обозначения R и S применяют в соответствии с правилами, приведенными в Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереомерные формы соединений формулы I или их смеси (включая

все возможные смеси стереоизомеров).

Что касается ссылки в данном изобретении на соединение или соединения, следует понимать, что изобретение охватывает указанное соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смесей, если нет специального указания на конкретную изомерную форму.

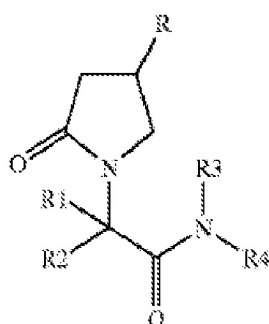
Соединения по данному изобретению могут существовать в различных полиморфных формах. Хотя они в явном виде не указаны в приведенной выше формуле, предполагается, что указанные формы включены в объем данного изобретения.

xiii) Патент США № 7465549

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение включает необязательно замещенные N-алкилированные производные 2-оксопирролидина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанными соединениями являются алкиламидные производные, замещенные в положениях 4 и/или 5 пирролидинового цикла. Примеры необязательно замещенных N-алкилированных производных 2-оксопирролидина включают, однако этим не ограничиваются, такие соединения, как (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидинил]бутанамид, (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамид, (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамид и (2S)-2-[4-(3-азидофенил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутанамид.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения дополнительно включают необязательно замещенные N-алкилированные производные 2-оксо-пиперидинила. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанными соединениями являются алкиламидные производные, замещенные в положениях 4 и/или, 5 и/или, 6 2-оксо-пиперидинильного цикла. Примеры необязательно замещенного N-алкилированного производного 2-оксопирролидина включают, однако этим не ограничиваются, соединения, которые указаны в международной патентной заявке РСТ/EP02/05503, такие как (2S)-2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, (2S)-2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил)бутанамид, (2S)-2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид и (2S)-2-[4-(2-фтор-2-метилпропил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения включают любое ацетамовое соединение формулы I, в рацемической или изомерной форме, или его фармацевтически приемлемую соль



(I) ,

где

R обозначает атом водорода или гидроксигруппы;

R1 и R2 независимо обозначают атом водорода или алкильную группу с 1-4 атомами углерода, и

R3 и R4 независимо обозначают атом водорода, алкильную группу с 1-4 атомами

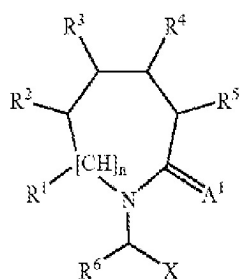
углерода или $-(CH_2)_n-NR^5R^6$, где n равно 1, 2 или 3, а R^5 и R^6 независимо обозначают атом водорода или алкильную группу с 1-4 атомами углерода.

Пример подобного ацетамогового соединения включает, однако этим не ограничиваясь, соединение формулы I, где R , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 обозначают атом водорода, 2-оксопирролидинацетамид, известное под общим названием пирацетам, как описано в патентах Великобритании №№ 1039113 и 1309692.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения также включают необязательно замещенные N-алкилированные производные 2-оксоазепанила. Предпочтительно указанными соединениями являются алкиламидные производные, замещенные в положениях 4, и/или 5, и/или 6, и/или 7 2-оксоазепанилового цикла. Примеры необязательно замещенного N-алкилированного производного 2-оксоазепанила включают, однако этим не ограничиваясь, соединения, которые указаны в международной патентной заявке РСТ/EP02/05503, такие как 2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид.

xiv) Заявка на патент США № 2006258704

Данное изобретение относится к новым соединениям формулы I



(I)

где

n равняется 0 или 1, при этом $R<1>$ не существует, когда $n=0$ и $R<1>$ не существует, когда $n=1$;

$A<1>$ обозначает атом кислорода или атом серы;

X представляет собой $-CONR<7>R<8>$, $-COOR<9>$, $-CO-R<10>$ или CN ;

$R<1>$, когда существует, $R<2>$, $R<3>$, $R<4>$ и $R<5>$ одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода, атом галогена, гидроксид, тиол, амино, нитро, нитроокси, циано, азидо, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, простой эфир, арил, гетероцикл, или оксипроизводное, тиопроизводное, аминопроизводное, ацильное производное, сульфониальное производное или сульфинильное производное,

при условии, что по крайней мере один из заместителей R выбран из $R<1>$, когда существует, $R<2>$, $R<3>$, $R<4>$ или $R<5>$ не является атомом водорода;

$R<6>$ обозначает атом водорода, алкил, арил или $-CH_2-R<6a>$, где $R<6a>$ обозначает арил, гетероцикл, атом галогена, гидроксид, амино, нитро или циано;

$R<7>$, $R<8>$ и $R<9>$ одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода, гидроксид, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и $R<10>$ обозначает атом водорода, гидроксид, тиол, атом галогена, алкил, арил, гетероцикл или тиопроизводное;

их фармацевтически приемлемым солям, геометрическим изомерам (включая цис- и транс-изомеры, Z- и E-изомеры), энантиомерам, диастереоизомерам и их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров).

В приведенной выше формуле по крайней мере один из заместителей от $R<1>$ до

R<5> отличен от атома водорода. Некоторые незамещенные соединения указаны в патентах США №№ 5468733 и 5516759. В патенте США № 5468733 раскрывается незамещенные в цикле 2-оксо-1-пирролидинильные и 2-оксо-1-пиперидинильные производные в качестве ингибиторов белка онкогена Ras. В частности, указанные соединения блокируют способность Ras трансформировать нормальные клетки в раковые клетки и поэтому могут быть включены в несколько химиотерапевтических композиций для лечения рака.

В патенте США № 5516759 раскрывается незамещенные в цикле 2-оксо-1-пирролидинильные, 2-оксо-1-пиперидинильные и азепанильные производные, которые имеются на N-конце додекапептидов, обладающих антагонистической активностью по отношению к LHRH (лютропин-высвобождающий гормон). Подобные антагонисты LHRH пригодны для лечения различных состояний, при которых ключевую роль играет подавление половых стероидных гормонов, включая контрацепцию, задержку полового созревания, лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и другие.

В приведенных ниже определениях, если не указано иное, R<11> и R<12> одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает амидо, алкил, алкенил, алкинил, ацил, сложный эфир, простой эфир, арил, аралкил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, ацильное производное, аминопроизводное, сульфонильное производное, или сульфинильное производной, каждый из которых необязательно замещен любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из низшего алкила или других групп, как описано ниже, в качестве заместителей для алкила.

Термин "оксипроизводное" в данном описании включает группы -OR<11>, где определение R<11> приведено выше, за исключением "оксипроизводного".

Неограничивающими примерами являются алкокси, алкенилокси, алкинилокси, ацилокси, оксифир, оксиамидо, алкилсульфонилокси, алкилсульфинилокси, арилсульфонилокси, арилсульфинилокси, арилокси, аралкокси или гетероциклоокси, такие как пентилокси, аллилокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, 2-нафтилокси, 2-пиридилокси, метилендиокси, карбонат.

Термин "тиопроизводное" в данном описании включает группы -S-R<11>, где определение R<11> приведено выше, за исключением "тиопроизводного". Неограничивающими примерами являются алкилтио, алкенилтио, алкинилтио и арилтио.

Термин "аминопроизводное" в данном описании включает группы -NHR<11> или -NR<11>R<12>, где значения R<11> и R<12> определены выше. Неограничивающими примерами являются моно- или ди-алкил-, алкенил-, алкинил- и ариламино или смешанные амина.

Термин "ацильное производное" в данном описании обозначает радикал, полученный из карбоновой кислоты и, таким образом, определяется как включающий группы формулы R<11>-CO-, где значение R<11> определено выше, а также может быть атомом водорода. Предпочтительными являются ацильные производные формулы -COR<11>, где R<11> выбран из атома водорода, C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила, арила и гетероцикла. Неограничивающими примерами являются формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, лауроил, гептандиоил, циклогексанкарбонил, кротоноил, фумароил, акрилоил, бензоил, нафтоил, фууроил, никотиноил, 4-карбоксибутаноил, оксалил, этоксалил, цистеинил, оксамоил.

Термин "сульфонильное производное" в данном описании включает группу формулы -CO-R<11>, где значение R<11> указано выше, за исключением "сульфонильного производного". Неограничивающими примерами являются алкилсульфонил,

алкенилсульфонил, алкинилсульфонил и арилсульфонил.

Термин "сульфинильное производное" в данном описании включает группу формулы $-\text{CO}-\text{R}<11>$, где значение $\text{R}<11>$ указано выше, за исключением "сульфинильного производного". Неограничивающими примерами являются алкилсульфинил,

5 алкенилсульфинил, алкинилсульфинил и арилсульфинил.

Термин "алкил" в данном описании включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие неразветвленные, разветвленные или циклические фрагменты или их комбинации и обычно содержащие 1-20 атомов углерода, наиболее часто от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно 1-7 атомов углерода для

10 нециклического алкила и 3-7 атомов углерода для циклоалкила (в указанных двух предпочтительных случаях, если не указано иное, "низшего алкила"), каждый из которых необязательно замещен, предпочтительно от 1 до 5 заместителями, независимо

15 выбранными из группы, которая включает атом галогена, гидроксильный, тиол, амино, нитро, циано, тиоцианат, ацил, ацилокси, сульфонильное производное, сульфинильное производное, алкиламино, карбокси, сложный эфир, простой эфир, амидо, азидо, циклоалкил, сульфоновая кислота, сульфонамид, тиопроизводное, алкилтио, оксиэфир, оксиамидо, гетероцикл, винил, алкокси (предпочтительно C1-5), арилокси (предпочтительно C6-10) и арил (предпочтительно C6-10).

Некоторые варианты осуществления данного изобретения включают алкильные

20 группы, содержащие от 1 до 7 атомов углерода, каждая из которых необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксильного, атома галогена, циано, тиоцианата, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила. Наиболее предпочтительными, являются C14 алкил и C3-7 циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими гидроксильными, атомом галогена,

25 низшим алкилом или/и азидо.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения алкильные группы представляют собой гидроксиметил, пропил, бутил, 2,2,2-трифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, циклопропилметил, иодметил, азидометил, 2,2-дифторпропил, 2-иод-2,2-дифторэтил.

30 Термин "низший алкил" в данном описании, и если не указано иное, обозначает C1-C7 насыщенный, линейный, разветвленный или циклический углеводород.

Неограничивающими примерами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил, циклопропил, циклопентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, необязательно замещенный

35 любой подходящей группой, в том числе, однако этим не ограничиваясь, одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, которая описана выше для алкильных групп. Предпочтительно низшим алкилом является метил.

Термин "алкенил" в данном описании включает как разветвленные, так и неразветвленные, ненасыщенные углеводородные радикалы, имеющие по крайней мере

40 одну двойную связь и не обязательно замещенные по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, которая включает атом галогена, гидроксильный, тиол, амино, тиоцианат, азидо, алкилтио, циклоалкил, ацил, нитро, циано, арил и гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения алкенильными группами являются C2-C12 алкенилы, в частности, C2-6 алкенилы, такие как этенил (= винил), 1-метил-1-этенил, 2,2-диметил-1-этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (= аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил и т.п., необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, циклоалкила,

фенила и ацила. Наиболее предпочтительным является винил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или/и низшими алкилами, в частности, 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил и 2,2-дихлорвинил.

5 Термин "алкинил" в данном описании включает одновалентный разветвленный или неразветвленный углеводородный радикал, содержащий по крайней мере одну тройную углерод-углеродную связь, например, этинил, 2-пропинил (= пропаргил) и т.п., и необязательно замещенный по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, которая включает атом галогена, гидроксид, тиол, амино, нитро, циано, арил, гетероцикл, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкил и ацил.

10 В некоторых вариантах осуществления данного изобретения алкинильными группами являются С2-12 алкинил, в частности, С2-6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, ацила, арила, такого как фенил, или алкила, предпочтительно циклоалкила.

15 Некоторыми вариантами осуществления данного изобретения являются этинил, пропинил и бутинил, необязательно замещенные низшим алкилом или/и атомом галогена, и в особенности 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил и 3,3,3-трифтор-1-пропинил.

20 В том случае, когда они присутствуют в качестве мостиковых групп, алкил, алкенил и алкинил имеют прямые или разветвленные цепи, и представляют собой С1-12, предпочтительно С1-С4-алкиленовые или С2-С12-, предпочтительно С2-4-алкениленовые или - алкиниленовые группы, соответственно.

Группы, в которых разветвленные производные для удобства определяются приставками, такими как "н", "втор", "изо" и т.п. (например, "н-пропил", "втор-бутил"), 25 если не указано иное, имеют неразветвленную форму.

Термин "арил" в данном описании включает органический радикал, полученный из ароматического углеводорода, имеющего, по меньшей мере, один цикл, наиболее часто от 1 до 3 циклов, и обычно содержащего 6-30 атомов углерода, путем удаления одного атома водорода, такой как фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен 30 одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксид, тиола, амино, нитро, циано, ацила, ацилокси, сульфонила, сульфинила, алкиламино, карбокси, сложного эфира, простого эфира, амидо, азидо, сульфоновой кислоты, сульфонамида, алкилсульфонила, алкилсульфинила, С1-6-алкилтио, оксиэфира, оксиамида, арила, С1-6-алкокси, С6-10-арилокси, С1-6-алкила, С1-6-галогеналкила.

35 Арильными радикалами предпочтительно являются моноциклические или бициклические радикалы, содержащие 6-10 атомов углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из атома галогена, нитро, амино, азидо, С1-6-алкокси, С1-6-алкила, С1-6-галогеналкила, сульфонила и фенила.

40 В некоторых вариантах осуществления данного изобретения арилом является фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, низшим алкилом, азидо или нитро, например, 3-хлорфенил и 3-азидофенил.

Термин "атом галогена" в данном описании включает атом Cl, Br, F, I.

Термин "гидроксид" в данном описании обозначает группу формулы -ОН.

45 Термин "тиол" в данном описании обозначает группу формулы -SH.

Термин "циано" в данном описании обозначает группу формулы -CN.

Термин "нитро" в данном описании обозначает группу формулы -NO₂.

Термин "нитроокси" в данном описании обозначает группу формулы -ONO₂.

Термин "амино" в данном описании обозначает группу формулы $-NH_2$.

Термин "азидо" в данном описании обозначает группу формулы $-N_3$.

Термин "карбоксо" в данном описании обозначает группу формулы $-COOH$.

Термин "сульфоная кислота" в данном описании обозначает группу формулы $-SO_3H$.

Термин "сульфонамид" в данном описании обозначает группу формулы $-SO_2NH_2$.

Термин "сложный эфир" в данном описании включает группу формулы $-COO-R<11>$, где значение $R<11>$ определено выше, за исключением производных оксипроизводного, тиопроизводного или аминопроизводного. Предпочтительными являются сложные эфиры формулы $-COOR<11>$, где $R<11>$ выбран из C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила и арила. Наиболее предпочтительными являются сложные эфиры, где $R<11>$ обозначает низший алкил, в частности, метил.

Термин "простой эфир" включает группу, выбранную из C1-50 линейной или разветвленной алкильной или C2-50 линейной или разветвленной алкенильной или алкинильной группы или их комбинации, которая прерывается одним или несколькими атомами кислорода.

Термин "амидо" включает группу формулы $-CONH_2$ или $-CONHR<11>$ или $-CONR<11>R<12>$, где значения $R<11>$ и $R<12>$ определены выше.

Термин "гетероцикл" в данном описании определяется как включающий ароматический или неароматический циклический алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент, как определено выше, содержащий по крайней мере один атом O, S и/или N, который прерывает карбоциклическую кольцевую структуру, при этом один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры необязательно может быть замещен карбонилем, и указанный фрагмент необязательно замещен любой подходящей группой, включая, однако этим не ограничиваясь, один или несколько заместителей, выбранных из низшего алкила, или другие группы, как описано выше для алкильных групп. Неограничивающими примерами гетероциклов являются пиридил, фурил, пирролил, тиенил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, хиначолил, хинолизинил, нафтиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, пиазолил, индолил, индолизинил, пуридил, изоиндолил, карбазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиоморфолил, тиено(2,3-b)фуранил, фуропиранил, бензофуранил, бензоксепинил, изоксазолил, оксазолил, тиантренил, бензотиазолил или бензоксазолил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, 1-оксидопиридил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, фенотиазинил, фуразанил, бензодиоксилил, изохроманил, индолинил, ксантенил, гипоксантинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацинил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиазолопиримидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолино, морфолинил, 1-оксапиро(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, остатки сахаров (например, глюкозы, пентозы, гексозы, рибозы, фруктозы, которые также могут быть замещены), необязательно замещенные алкилом или как описано выше для алкильных групп.

Термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические, спиро группы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя циклами, независимо выбранными из арильного цикла, циклогексанового цикла, циклогексенового цикла, циклопентанового цикла, циклопентенового цикла или другого моноциклического

гетероциклического цикла, или группы, в которых моноциклическая гетероциклическая группа имеет мостиковую алкиленовую группу, например, хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил, 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

Гетероцикл может быть выбран из триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксилила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиadiaзолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, amino, ацила и фенила. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гетероцикл выбран из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, amino и фенила, и в особенности из 2-тиенила и 3-тиенила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена, ацила, такого как формил, циано и/или низшего алкила, такого как метил.

Следует понимать, что в приведенных выше определениях, когда заместитель, такой как R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, R<5>, R<7>, R<8>, R<9>, R<10>, присоединен к остальной части молекулы посредством гетероатома или карбонила, алкиленовый мостик с прямой или разветвленной цепью, C1-12-, предпочтительно C1-4-алкиленовая или C2-12, предпочтительно 2-4-алкениленовая или -алкиниленовая мостиковая группа необязательно может быть расположена между гетероатомом или карбонилем и точкой присоединения к остальной части молекулы.

Форму кислотно-аддитивной соли соединения формулы I, которое существует в его свободной форме в виде основания, можно получить обработкой свободного основания соответствующей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, галогеноводородная кислота, такая как хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная кислота и т.п., или органическая кислота, такая как, например, уксусная, гидроксидукусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая кислота и т.п.

Соединения формулы I, содержащие кислые атомы водорода, можно превратить в их терапевтически активную, нетоксичную форму основно-аддитивной соли, например, соли с металлом или амином, путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Подходящие формы соли с основанием включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, в частности, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями включают, например, соли с N-метил-D-глюкамином, гидрабамином и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

Обратно указанные солевые формы могут быть превращены в свободные формы обработкой соответствующим основанием или кислотой.

Соединения формулы I и их соли могут быть в форме сольвата, который входит в объем данного изобретения. Подобные сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Многие соединения формулы I и некоторые из их промежуточных соединений имеют в своей структуре по крайней мере один стереогенный центр. Указанный стереогенный центр может иметь R- или S-конфигурацию, при этом указанные обозначения R и S применяют в соответствии с правилами, приведенными в Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-

30.

Изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереомерные формы соединений формулы I или их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров).

5 Кроме того, некоторые соединения формулы I, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z- (zusammen) или E- (entgegen) изомеров. В каждом случае данное изобретение включает как смеси, так и отдельные индивидуальные изомеры.

10 Несколько заместителей в пиперидинильном или азепанильном цикле также могут располагаться либо в цис-, либо в транс-положении друг к другу относительно плоскости пиперидинильного или азепанильного цикла.

Некоторые из соединений формулы I могут также существовать в таутомерных формах. Предполагается, что подобные формы, хотя они не указаны в явном виде в приведенной выше формуле, включены в объем настоящего изобретения.

15 Что касается ссылки в данном изобретении на соединение или соединения, следует понимать, что изобретение охватывает указанное соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смесей, если нет специального указания на конкретную изомерную форму.

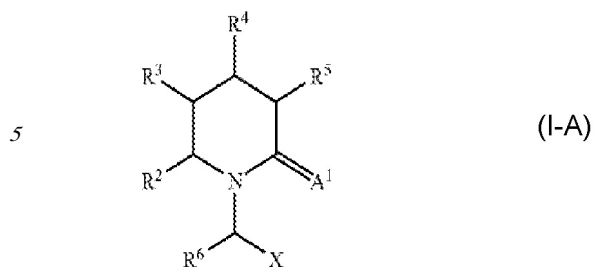
В объем данного изобретения также входят пролекарственные формы соединений формулы I и их различные подобласти и подгруппы.

20 Термин "пролекарство" в данном описании включает формы соединения, которые быстро трансформируются *in vivo* с образованием родительского соединения по изобретению, например, путем гидролиза в крови. Пролекарствами являются соединения, содержащие группы, которые модифицируются за счет биотрансформации перед
25 оказанием ими фармакологического действия. Подобные группы включают фрагменты, которые легко окисляются, циклизуются или расщепляются, при этом соединение после биотрансформации остается или становится фармакологически активным.

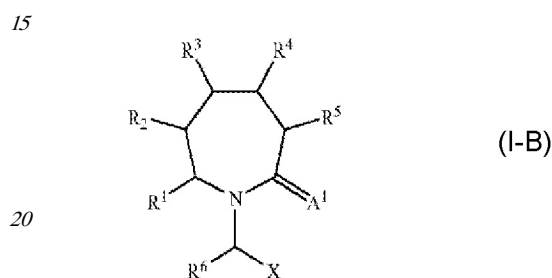
30 Метаболически расщепляемые группы, например, образуют класс групп, хорошо известных специалистам в данной области техники. Они включают, однако этим не ограничиваясь, такие группы, как алканоил (например, ацетил, пропионил, бутирил и т.п.), незамещенный и замещенный карбоциклический ароил (например, бензоил, замещенный бензоил и 1- и 2-нафтоил), алкоксикарбонил (например, этоксикарбонил), триалкилсилил (такой как триметил- и триэтилсилил), сложные моноэфиры,
35 образованные дикарбоновыми кислотами (такие как сукцинил), фосфат, сульфат, сульфонат, сульфонил, сульфинил и т.п. Соединения, содержащие биотрансформируемые группы, имеют то преимущество, что они могут обладать лучшей биодоступностью как результат повышенной растворимости и/или скорости абсорбции, которую придает
40 родительскому соединению присутствие биотрансформируемой группы. T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Термин "R заместитель" независимо относится к R<1>, R<2>, R<3>, R<4> или R<5>.

Согласно одному варианту его осуществления, данное изобретение относится к соединению формулы I, определение которого приведено выше, где n равно 0. Указанное
45 соединение представляет собой 6-кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксо-пиперидинильные производные), в которой R<1> не существует, поскольку n=0, и изображается формулой (IA).



10 Согласно следующему варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения формулы I по настоящему изобретению, как определено выше, где n равно 1. Указанное соединение представляет собой 7-членную кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксо-азепанильные производные), в которой $R<1>$ существуют, поскольку $n=1$, и представлено формулой (I-B).



25 Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение относится к указанному соединению, как определено выше, где $n=0$, $R<3>$ и/или $R<4>$ отличны от атома водорода, а $R<2>$ и $R<5>$ обозначают атом водорода.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение относится к указанному соединению, как определено выше, где $n=1$, $R<2>$, $R<3>$ и/или $R<4>$ отличны от атома водорода, и где $R<1>$ и $R<5>$ обозначают атом водорода.

30 Согласно другому варианту его осуществления, указанное изобретение относится к указанному соединению, как определено выше, где лишь один заместитель R , выбранный из $R<3>$ или $R<4>$, когда $n=0$, или из $R<2>$, $R<3>$ или $R<4>$, когда $n=1$, отличен от атома водорода, а остальные заместители R обозначают атом водорода. В данном случае авторы настоящего изобретения имеют в виду монозамещенные 2-тиоксо- или 2-оксо-пиперидинильные или 2-тиоксо- или 2-оксо-азепанильные производные.

35 Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение относится к соединениям формулы I по настоящему изобретению, как определено выше, где $A<1>$ обозначает атом кислорода. В данном случае авторы настоящего изобретения имеют в виду 2-оксо-пиперидинильные или 2-оксо-азепанильные производные.

40 Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение относится к соединениям формулы I по настоящему изобретению, как определено выше, где X представляет собой $CONR<7>R<8>$, в частности, $CONH_2$. В данном случае авторы настоящего изобретения имеют в виду амидные производные 2-оксо-(или тиоксо)-пиперидинила или 2-оксо-(или тиоксо)азепанила.

45 Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение относится к соединениям формулы I по настоящему изобретению, как определено выше, где $R<6>$ обозначает атом водорода, $C1-4$ алкил или группу $CH_2-R<6a>$, где $R<6a>$ обозначает гетероцикл. Наиболее предпочтительно $R<6>$, обозначает $C1-4$ алкил, в особенности этил. В том случае, когда $R<6>$ обозначает этил, авторы настоящего изобретения имеют

в виду производные 2-(2-оксо-(или тиоксо)-1-пиперидинил)бутанамида или 2-(2-оксо-(или тиоксо)-1-азепанил)бутанамида.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение относится к соединениям формулы I по настоящему изобретению, как определено выше, где атом углерода, к которому присоединен R<6>, имеет S-конфигурацию. В том случае, когда R<6> обозначает этил, А обозначает атом кислорода, и Х представляет собой CONR<7>R<8>, авторы настоящего изобретения имеют в виду производные (2S)-2-(2-оксо-1-пиперидинил)бутанамида или (2S)-2-(2-оксо-1-азепанил)бутанамида.

Согласно одному варианту его осуществления, данное изобретение относится к соединению, как определено выше, где R<2>, когда n=1, R<3> и R<4> одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода, атом галогена, нитро, нитроокси, циано, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, простой эфир, арил, гетероцикл, ацильное производное, сульфонильное производное или сульфинильное производное;

R<1>, когда существует, R<2>, когда n=0, и R<5> обозначают атом водорода;

R<6> обозначает атом водорода, алкил, арил или -CH₂-R<6a>, где R<6a> представляет собой арил, гетероцикл, атом галогена, гидроксид, амина, нитро или циано;

при условии, что когда R<6> обозначает атом водорода, Х представляет собой -CONR<7>R<8>, и что соединение не является

ни метил (2R)-2-[(6R)-6-метил-2-оксоазепанил]-3-фенилпропаноатом,

ни метил (2S)-2-[(4R)-4-метил-2-оксоазепанил]-3-фенилпропаноатом.

Согласно этому варианту осуществления данного изобретения, соединение, как правило, таково, что когда R<6> обозначает бензил, Х обозначает -COOCH₃ и n=1, то

R<2> отличен от метила, когда R<3> и R<4> оба обозначают атом водорода, и R<4> отличен от метила, когда R<2> и R<3> оба обозначают атом водорода.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где R<2>, когда n=1, R<3> и R<4> одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода; циано; карбокси; амидо;

C1-12 алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, атома галогена, циано, тиоцианата, алкокси, азидо, алкилтио, циклоалкила, ацила, арила и гетероцикла;

C2-12 алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

C2-12 алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

ацильное производное формулы -CO-R<11>, где R<11> выбран из C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила, арила и гетероцикла;

сложный эфир формулы -CO-OR<11>, где R<11> выбран из C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила и арила;

гетероцикл, выбранный из триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксолила, фурила, оксазолила,

пиримидинила, пирролила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, амина, ацила и фенила;

арил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C1-6 алкокси, C1-6

алкилтио, амина, азидо, сульфонила, арила и нитро.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где $R<2>$, когда $n=1$, $R<3>$ и $R<4>$ одинаковы или различны, и каждый независимо обозначает атом водорода;

5 С1-7 алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксидов, атома галогена, циано, тиоцианата, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила;

С2-6 алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, 10 циклоалкила, фенила и ацила;

С2-6 алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

гетероцикл, выбранный из тетразола, пирролидина, пиридина, фурила, 15 пиррола, тиазола и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, амина и фенила;

фенил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из С1-6 алкила, галогензамещенного алкила, атома галогена, алкокси, 20 амина, азидо, сульфонила, фенила и нитро.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы $R<2>$, $R<3>$ и $R<4>$, когда $n=1$, или из группы $R<3>$ и $R<4>$, когда $n=0$, независимо представляет собой С1-4 алкил или С3-7 циклоалкил, необязательно 25 замещенный одним или несколькими атомами галогена, гидроксидом, низшим алкилом и/или азидо.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы $R<2>$, $R<3>$ и $R<4>$, когда $n=1$, или из группы $R<3>$ и $R<4>$, когда 30 $n=0$, независимо представляет собой винил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или/и низшим алкилом.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы $R<2>$, $R<3>$ и $R<4>$, когда $n=1$, или из группы $R<3>$ и $R<4>$, когда 35 $n=0$, независимо представляет собой этинил, пропинил и бутинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена и/или низшим алкилом.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы $R<2>$, $R<3>$ и $R<4>$, когда $n=1$, или из группы $R<3>$ и $R<4>$, когда 40 $n=0$, независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, низшим алкилом, азидо и/или нитро.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где по крайней мере один из заместителей R, выбранный из группы $R<2>$, $R<3>$ и $R<4>$, когда $n=1$, или из группы $R<3>$ и $R<4>$, когда 45 $n=0$, независимо представляет собой 2-тиенил или 3-тиенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, ацилом, циано или/и низшим алкилом.

Согласно конкретному варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где по крайней мере один из заместителей R,

выбранный из группы R<3>, R<4> и R<2>, когда n=1, или из группы R<3> и R<4>, когда n=0, обозначает гидроксиметил, пропил, бутил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,2-трифторэтил, циклопропилметил, иодметил, азидометил, 2-тиенил, 3-тиенил, фенил, 3-хлорфенил, 3-азидофенил, 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил, 2,2-дихлорвинил, 2-этинил-5-метил-2-тиенил, 5-формил-2-этинил, 5-циано-2-тиенил, 3-бром-2-тиенил, 4-метил-2-тиенил, 3,3,3-трифтор-1-пропинил, 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил, 1-бутинил, 2,2-дифторпропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил и 2-иод-2,2-дифторэтил.

Согласно еще одному варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где R<1>, R<2>, R<4> и R<5> обозначают атом водорода.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где R<1>, R<2>, R<3> и R<5> обозначают атом водорода.

Согласно другому варианту его осуществления, данное изобретение касается соединения, как определено выше, где n=1 и R<1>, R<3>, R<4> и R<5> обозначают атом водорода.

Во всех вышеуказанных пределах, когда атом углерода, к которому присоединен R<6>, асимметричен, то он может иметь "S"-конфигурацию.

Отдельные соединения по данному изобретению, как определено выше, выбраны из группы, которая включает: 2-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-(2-оксо-5-пропил-1-пиперидинил)бутанамид, 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифторпропил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил)бутанамид, 2-[2-оксо-5-(2-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[2-оксо-5-(3-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-(5-этинил-2-оксо-1-пиперидинил)бутанамид, 2-[5-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[2-оксо-5-(1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(гидроксиметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-(2-оксо-4-пропил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-(2-оксо-4-фенил-1-пиперидинил)бутанамид, 2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-

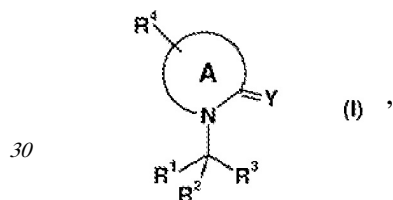
(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-(2-оксо-4-фенил-1-азепанил)бутанамид, 2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамид, 2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-(4-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамид, 2-[4-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил]бутанамид, 2-[2-оксо-4-(1-пропинил)-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид, 2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид.

Результаты были получены с использованием следующих соединений:

(2S)-2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
 (2S)-2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил)бутанамид,
 (2S)-2-[4-(иодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид,
 2-[5-(иодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид.

xv) Международная патентная публикация WO2008/132139

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения имеют формулу (I), а именно:



где

Y обозначает O или S. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Y обозначает O. R1 обозначает атом водорода или C1-6 алкил;

35 R2 обозначает атом водорода;

R3 обозначает -CONR5R6, -COR7, имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; R5, R6 одинаковы или различны и независимо выбраны из атома водорода и C1-6 алкила;

R7 обозначает C1-6 алкил;

40 A обозначает моноциклический или бициклический гетероциклический фрагмент, выбранный из группы, которая включает имидазолидин-1-ил, 1,3-оксазолидин-3-ил, 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил, 1,3-тиазол-3(2H)-ил, 1,3-тиазолидин-3-ил, пиперидин-1-ил, азепан-1-ил, 5,6-дигидро-4H-тиено[3,2-b]пиррол-4-ил, гексагидро-4H-тиено[3,2-b]пиррол-4-ил, 2,3-дигидро-1H-тиено[3,4-b]пиррол-1-ил, 1,3-бензотиазол-3(2H)-ил, 1,3-бензоксазол-3(2H)-ил, пиразоло[1,5-a]пиридин-1(2H)-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил, 3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил, 1,3,4,5-тетрагидро-2H-2-бензазепин-2-ил, 1,2,4,5-тетрагидро-3H-3-бензазепин-3-ил; R4 обозначает либо R^a, либо R^b, зависимости от того, является A моноциклический или бициклическим гетероциклом;

где А представляет собой моноциклический гетероциклический фрагмент, R^Λ обозначает R^{Λa}, выбранный из группы, которая включает атом водорода; C1-6 алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из атома галогена, C1-4 алкокси, C1-4 алкилтио, азидо, нитроокси или арила; C2-6 алкенила необязательно замещенного атомом галогена; C2-6 алкинила, необязательно замещенного атомом галогена; азидо; алкоксикарбониламино; арилсульфонилокси; замещенного или незамещенного арила; или 3-8-членного замещенного или незамещенного гетероцикла;

где А представляет собой бициклический гетероциклический фрагмент, R^Λ обозначает R^Λ, выбранный из группы, которая включает атом водорода; нитро; циано; атом галогена; гетероцикл; амино; арил; C1-6 алкил, необязательно замещенный по крайней мере одним атомом галогена, или C1-6 алкокси, не обязательно замещенный, по меньшей мере, одним атомом галогена.

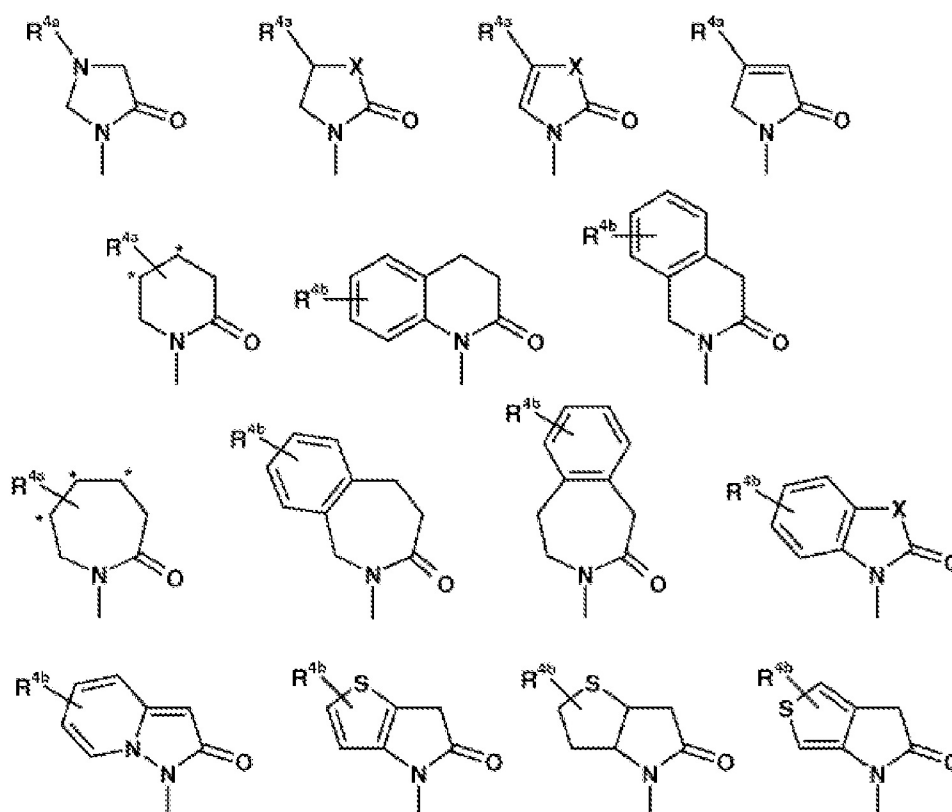
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединениями являются следующие:

Для соединений, где А=Y выбран из 2-оксо-пиперидин-1-ила, 2-оксоазепан-1-ила, 2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ила или 2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2H)-ил, R₃ должен быть выбран из имидазолила, имидазопиридинила или имидазопиридазинила.

Для соединений, где А=Y обозначает 5-оксоимидазолидин-1-ил, R^Λ и R^Λ обозначают атом водорода, R₃ обозначает -CONR⁵R⁶, значения R⁵ и R⁶ определены выше, то R^Λ не может быть алкилом, аралкилом или замещенным аралкилом.

Там, где А=Y обозначает либо 2-оксо-пиперидин-1-ил, либо 2-оксоазепан-1-ил, R^Λ, R^Λ и R^{Λa} все обозначают атом водорода, то R^Λ не может обозначать 2-фенилимидазо [1,2-а]пиперидин-3-ил.

В конкретном варианте А=Y выбран из группы, состоящей из:



где X обозначает O или S, в более конкретном варианте осуществления данного изобретения O; в другом варианте осуществления данного изобретения X обозначает

S.

Звездочки на приведенном выше рисунке указывают места присоединения заместителей R^a.

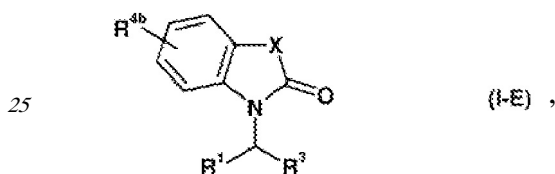
В конкретном варианте осуществления данного изобретения, когда R^a обозначает -CONR⁵R⁶ и R^a обозначает C-μг алкил, атом углерода, к которому присоединены R¹ и R², предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

В конкретном варианте осуществления данного изобретения R^a обозначает атом водорода, метил, этил, а R^b обозначает атом водорода. В конкретном варианте осуществления данного изобретения R³ обозначает -CONH₂.

В еще одном конкретном варианте осуществления данного изобретения R^a обозначает 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил. В конкретном варианте осуществления данного изобретения R^a обозначает C1-6 алкил, который может быть замещен атомом галогена; или фенил.

В другом конкретном варианте осуществления данного изобретения R^b обозначает атом водорода, атом галогена, нитро, циано или C-μг алкил, необязательно замещенный атомом галогена.

В еще одном варианте осуществления данного изобретения соединения, которые могут быть использованы при лечении вышеуказанных расстройств, в частности эпилепсии, имеют формулу (I-E), а также их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси, или их фармацевтически приемлемая соль,



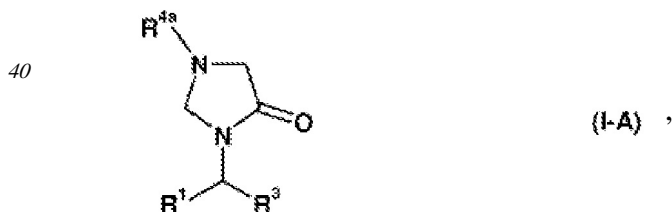
где

X обозначает O или S;

30 R¹ обозначает атом водорода или C1-6 алкил, в более конкретном варианте осуществления данного изобретения обозначает атом водорода;

R³ обозначает имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; R^b обозначает атом водорода; нитро; циано; атом галогена; C1-6 алкил, необязательно замещенный атомом галогена; C1-6 алкокси, необязательно замещенный атомом галогена.

35 Еще один аспект настоящего изобретения включает новые соединения, имеющие формулу (I-A), их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси и их фармацевтически приемлемую соль,



45 где

R¹ обозначает атом водорода или C1-6 алкил, предпочтительно атом водорода, метил или этил; в более конкретном варианте R^a обозначает этил.

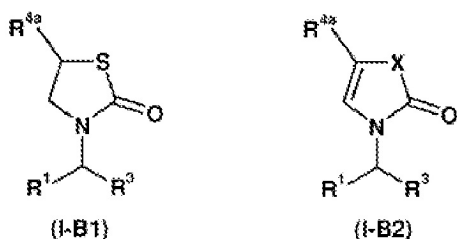
R³ обозначает -CONH₂, имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил,

предпочтительно R[^] обозначает -CONH₂.

R[^]а обозначает атом водорода или арил; при условии, что 2-(5-оксоимидазолидин-1-ил)ацетамид исключен. Предпочтительно R[^]а обозначает арил, например, фенил, который может быть замещен, предпочтительно атом галогена, нитро, алкокси, в частности нитро.

В конкретном варианте осуществления данного изобретения, когда R[^] обозначает -CONH₂ и R[^] обозначает C1-6 алкил, атом углерода, к которому присоединены R1 и R[^], предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

Еще один аспект настоящего изобретения включает новые соединения, имеющих формулу (I-B1 или I-B2), их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси или их фармацевтически приемлемую соль,



где X в формуле (I-B2) обозначает либо S, либо O, в более конкретном варианте осуществления данного изобретения обозначает S;

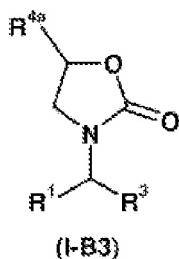
R1 обозначает атом водорода или C1-6 алкил, предпочтительно атом водорода, метил или этил; в более конкретном варианте R[^] обозначает этил.

R3 обозначает -CONH₂, имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; предпочтительно R[^] обозначает -CONH₂.

R[^]а обозначает атом водорода; C1-6 алкил, необязательно замещенный атом галогена или C1-4 алкокси; арил или C2-6 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена. Предпочтительно R[^]а обозначает C1-6 алкил, необязательно замещенный атомом галогена, или C2-6 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена или арилом. В более конкретном варианте осуществления данного изобретения R[^]а обозначает C1-6 алкил, необязательно замещенный атом галогена или арилом.

В конкретном варианте осуществления данного изобретения, когда R[^] обозначает -CONH₂ и R[^] обозначает C1-6 алкил, атом углерода, к которому присоединены R-I и R[^], предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

Еще один аспект данного изобретения включает новые соединения, имеющие формулу (I-B3), их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси или их фармацевтически приемлемую соль,



где

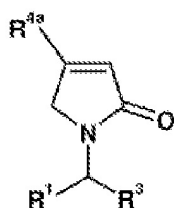
R1 обозначает атом водорода или C-μg алкил, предпочтительно атом водорода, метил или этил; более предпочтительно R1 обозначает этил.

R3 обозначает -CONH₂, имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; предпочтительно R[^] обозначает -CONH₂, R^{^a} обозначает C1-5 алкил, необязательно замещенный атомом галогена или C1-4 алкокси; арил или C2-6 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена.

Предпочтительно R[^] обозначает C1-6 алкил, необязательно замещенный атомом галогена, или C2-6 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена.

В конкретном варианте осуществления данного изобретения, когда R[^] обозначает -CONH₂ и R[^] обозначает C1-6 алкил, атом углерода, к которому присоединены R-I и R[^], предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

Еще один аспект данного изобретения включает новые соединения, имеющие формулу (I-C), их геометрические изомеры, энантимеры, диастереомеры и их смеси или их фармацевтически приемлемую соль,



(I-C)

где

R1 обозначает атом водорода или C1-6 алкил, в частности атом водорода, метил или этил,

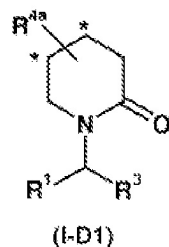
R3 обозначает -CONH₂, имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; в частности, R[^] обозначает -CONH₂.

R[^] обозначает метил, этил, бутил, необязательно замещенный атомом галогена или C1-4 алкокси, незамещенным фенилом или фенилом, замещенным атомом галогена, C1-6 алкилом, необязательно замещенным атомом галогена, или C1-4 алкокси; или R[^] обозначает C2-6 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена.

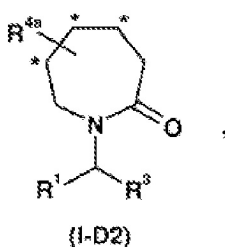
Предпочтительно R[^] обозначает метил, необязательно замещенный атомом галогена, незамещенным фенилом или фенилом, замещенный атомом галогена.

В конкретном варианте осуществления данного изобретения, когда R[^] обозначает -CONH₂ и R[^] обозначает C1-6 алкил, атом углерода, к которому присоединены R1 и R^β, предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

Другой аспект данного изобретения включает соединения, имеющие формулу (I-D1 или I-D2), их геометрические изомеры, энантимеры, диастереомеры и их смеси или их фармацевтически приемлемую соль,



(I-D1)



(I-D2)

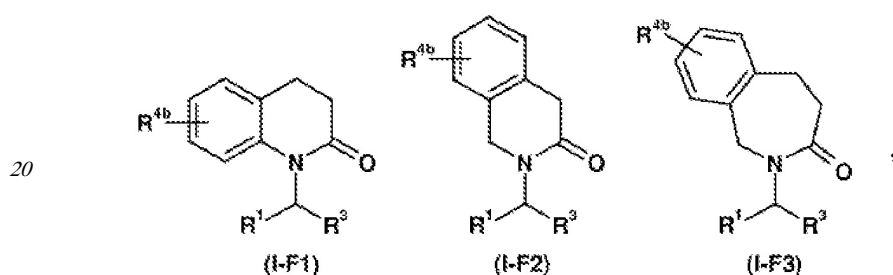
где

R-I обозначает атом водорода или C1-6 алкил, в частности атом водорода; R3 обозначает имидазолил, имидазопиридинил или имидазопиридазинил. В одном варианте осуществления данного изобретения R[^] обозначает 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-

4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил. В более конкретном варианте осуществления данного изобретения R[^] обозначает 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо [1,2-a]пиридин-3-ил, R^{^a} обозначает атом водорода, C1-6 алкил, необязательно замещенный атомом галогена, или C1-4 алкокси; арил; или C2-6 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена. В конкретном варианте осуществления данного изобретения R^{^a} обозначает C1-6 алкил, необязательно замещенный атомом галогена; арил; или C2-6 алкенил, необязательно замещенный атомом галогена. В более конкретном варианте осуществления данного изобретения R^{^a} обозначает C1-6 алкил, необязательно замещенный атомом галогена; или арил; например, пропил или фенил;

при условии, что когда R[^] и R^{^a} обозначают атом водорода, R[^] не является 2-фенилимидазо[1,2-a]пиридин-3-илом.

Еще один аспект данного изобретения включает, соединения, имеющие формулу (I-F1, I-F2 или I-F3), их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси или их фармацевтически приемлемую соль,

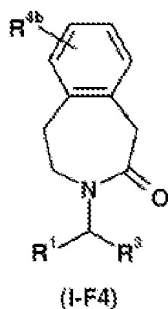


где R-I обозначает атом водорода или C1-6 алкил, предпочтительно атом водорода, метил или этил; более предпочтительно R[^] обозначает атом водорода.

R3 обозначает -CONH₂, имидазолил, имидазопиридинил или имидазопиридазинил; а в более конкретном варианте осуществления данного изобретения R3 обозначает -CONH₂, 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил. R^{^b} обозначает атом водорода; атом галогена; нитро; циано; C1-4 алкил, необязательно замещенный атомом галогена; C1-4-алкокси, необязательно замещенный атомом галогена. В более конкретном варианте осуществления данного изобретения R[^] обозначает атом водорода, атом галогена или циано, более конкретно, атом галогена.

В конкретном варианте осуществления данного изобретения, когда R[^] обозначает -CONH₂ и R[^] обозначает C1-6 алкил, атом углерода, к которому присоединены R1 и R^β, предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

Еще один аспект данного изобретения включает соединения, имеющие формулу (I-F4), их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси или их фармацевтически приемлемую соль,



10 где

R-I обозначает атом водорода или C1-6 алкил, предпочтительно атом водорода;

R3 обозначает имидазолил, имидазопиридинил или имидазопиридазинил; более конкретно, R^a обозначает 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил. Более конкретно, R^a

15 обозначает 1H-имидазол-4-ил или имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил.

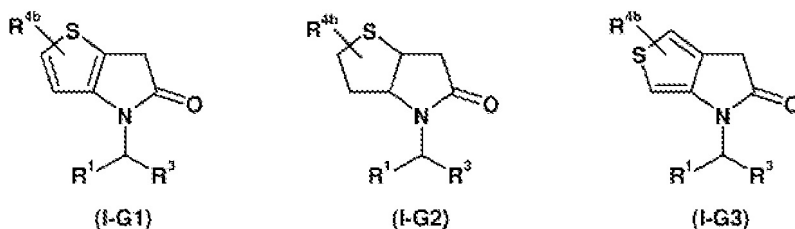
R^b обозначает атом водорода; атом галогена; нитро; циано; C1-4 алкил, необязательно замещенный атомом галогена; C1-4-алкокси, необязательно замещенный атомом галогена; в частности, R^a обозначает атом водорода, атом галогена или циано.

В конкретном варианте осуществления данного изобретения, когда R^a обозначает

20 -CONH₂ и R^a обозначает C1-6 алкил, атом углерода, к которому присоединены R-I и R^a, предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

Еще один аспект данного изобретения включает соединения, имеющие любую из формул (I-G1, I-G2 или I-G3), их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси или их фармацевтически приемлемую соль,

25



где

R-I обозначает атом водорода или C1-6 алкил; предпочтительно атом водорода;

R3 обозначает -CONH₂, имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; в более конкретном варианте осуществления данного изобретения R^a обозначает -CONH₂, 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил. В еще в более конкретном варианте осуществления данного изобретения R3 обозначает 1H-имидазол-4-ил или имидазо[1,2-a]пиридин-3-

40 ил;

R4D обозначает атом водорода; атом галогена; C1-4 алкил, необязательно замещенный атомом галогена; C1-4 алкокси, необязательно замещенный атомом галогена.

Конкретными примерами соединения по настоящему изобретению являются

45 соединения, выбранные из группы, которая включает: (2S)-2-[3-(4-нитрофенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил]бутанамид; (2S)-2-[3-(2,4-динитрофенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил]бутанамид; (2S)-2-(5-оксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)бутанамид; 2-[5-(иодметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бутанамид; 2-(2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)

бутанамид; 2-(2-оксо-4-фенил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)бутанамид; 2-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)бутанамид; (2S)-2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазол-3(2Н)-ил)бутанамид; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазол-3(2Н)-ил)пропанамид; 2-(5-бутил-2-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамид; 2-(5-бутил-2-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамид;

5 2-(2-оксо-5-фенил-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамид; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамид; 2-(2-оксо-5-фенил-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамид; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамид; (2S)-2-[2-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазолидин-3-ил]бутанамид; 1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил}метил} пиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-

10 1-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-фенилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-5-фенилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-фенилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-5-илметил)-4-

15 пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпиперидин-2-он; 1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил}метил}азепан-2-он; 1-(1Н-имидазол-5-илметил)-5-пропилазепан-2-он; 5-пропил-1-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}азепан-2-он; 5-фенил-1-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}азепан-2-он; 1-(1Н-имидазол-5-илметил)-6-пропилазепан-2-он; 1-(1Н-имидазол-

20 4-илметил)-4-пропилазепан-2-он; 4-(1Н-имидазол-4-илметил)-4,6-дигидро-5Н-тиено[3,2-в]пиррол-5-он; 2-(5-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-4-ил)ацетамид; 4-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-4,6-дигидро-5Н-тиено[3,2-в]пиррол-5-он; 4-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}гексагидро-5Н-тиено[3,2-в]пиррол-5-он; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-1Н-тиено[3,4-в]пиррол-2(3Н)-он; 2-(6-хлор-

25 2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)ацетамид; 6-бром-3-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-бензотиазол-2(3Н)-он; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)пропанамид; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)пропанамид; 2-(6-фтор-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)ацетамид; 2-(6-метил-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)ацетамид; 6-фтор-3-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-бензоксазол-2(3Н)-он; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)пиразоло

30 [1,5-а]пиридин-2(1Н)-он; 2-(6-хлор-3-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пропанамид; 5-хлор-2-(1Н-имидазол-4-илметил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2Н)-он; 2-(6-хлор-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)ацетамид; 2-(6-бром-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)ацетамид; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он; 2-(6-иод-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)ацетамид; 2-(6-циано-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-

35 ил)ацетамид; 7-хлор-2-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-2-бензазепин-3-он; 7-хлор-2-(1Н-имидазол-4-илметил)-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-2-бензазепин-3-он; 7-хлор-3-(1Н-имидазол-4-илметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он; и 7-хлор-3-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-он.

40 В некоторых вариантах его осуществления соединениями по настоящему изобретению являются соединения, выбранные из группы, которая включает: 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-фенилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-

45 фенилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-5-илметил)-4-пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпиперидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-1Н-тиено[3,4-в]пиррол-2(3Н)-он; 6-бром-3-(1Н-имидазол-1-илметил)

-1,3-бензотиазол-2(3H)-он; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)пропанамид; и 5-хлор-2-(1H-имидазол-4-илметил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он.

В приведенных ниже абзацах даны определения различных химических групп, которые входят в состав соединения по изобретению и которые, как предполагается, одинаково применимы ко всему описанию и формуле изобретения, если в ином конкретном определении не приводится более широкое определение.

"C1-6 алкил" относится к алкильным группам, имеющим от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Указанный термин поясняется в качестве примера такими группами, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, трифторметил и т.п. "Арил" относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, которая имеет один цикл (например, фенил) или несколько конденсированных циклов (например, нафтил). Предпочтительные арилы включают фенил, нафтил, фенантренил и т.п.

"Гетероцикл" обозначает насыщенную или ненасыщенную циклическую систему, содержащую, помимо атомов углерода, по крайней мере один гетероатом, такой как атом азота, кислорода и/или серы. "Гетероцикл" включает как "гетероарил", так и "гетероциклоалкил".

"Гетероарил" обозначает моноциклическую гетероароматическую или бициклическую или трициклическую конденсированную гетероароматическую группу. Конкретные примеры гетероароматических группы включают необязательно замещенный пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазилил, 1,2,3-триазилил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазолил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, бензимидазолил, имидазопиридинил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,4-b]пиридил, пиридо[3,2-b]пиридил, пиридо[4,3-b]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил, бензохинолил, имидазопиримидинил, имидазопиридазинил, имидазотиазолил или имидазотиадиазолил.

"C2-6 алкенил" относится к алкенильным группам, предпочтительно содержащим от 2 до 6 атомов углерода и имеющим по крайней мере один или два места алкенильной ненасыщенности. Предпочтительные алкенильные группы включают этенил (винил, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), н-2-пропенил (аллил, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) и т.п.

"C2-6 алкинил" относится к алкинильным группам, предпочтительно содержащим от 2 до 6 атомов углерода и имеющим, по меньшей мере, 1-2 участка алкинильной ненасыщенности; предпочтительные алкинильные группы включают этинил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) и т.п.

"C3-8 циклоалкил" обозначает насыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, имеющую один цикл (например, циклогексил) или несколько конденсированных циклов (например, норборнил). Предпочтительные циклоалкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и т.п.

Термин "гетероциклоалкил" относится к C3-8 циклоалкильной группе, определение которой приведено выше, где от 1 до 3 атомов углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, которая включает O, S, NR, при этом R обозначает атом водорода или C1-6 алкил.

"Алкокси" относится к группе $-\text{OR}$, где R включает "C1-6 алкил", "C2-6 алкенил", "C2-6 алкинил", "C3-8 циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил", "гетероарил".

"Амино" относится к группе $-NRR'$, где каждый R, R' независимо представляет собой атом водорода, "С1-6 алкил", "С2-6 алкенил", "С2-6 алкинил", "С3-8 циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил", "гетероарил", и где R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать (3-8)-членный

5 гетероциклоалкильный цикл.

"Амидо" относится к группе $-C(=O)NRR'$, где каждый R, R' независимо обозначает атом водорода, "С1-5 алкил", "С2-6 алкенил", "С2-6 алкинил", "С3-8 циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил", "гетероарил", и где R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать (3-8)-членный

10 гетероциклоалкильный цикл.

"Ациламино" относится к группе $-NRC(O)R'$, где значения R и R' приведены выше в данном описании для аминогруппы.

"Уреидо" относится к группе $-NR^2C(O)NRR'$, где R и R' приведены выше в данном описании для аминогруппы, а значение R² определено выше в данном описании.

15 "Сульфанил" обозначает группу $-SR$, где R обозначает "С1-6 алкил", "С2-6 алкенил", "С2-6 алкинил", "С3-8 циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил" или "гетероарил".

"Сульфинил" относится к группе $-S(=O)R$, где R обозначает "С1-6 алкил", "С2-6 алкенил", "С2-6 алкинил", "С3-8 циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил" или "гетероарил".

20 "Сульфонил" относится к группе $-S(=O)_2R$, где R обозначает "С1-6 алкил", "С2-6 алкенил", "С2-6 алкинил", "С3-8 циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил" или "гетероарил".

"Атом галогена" обозначает атом фтора, хлора, брома и иода.

25 Термин "замещенный или незамещенный": Если нет другого ограничения, накладываемого определением для индивидуального заместителя, то входящие в указанный выше набор группы, такие как группы "алкил", "алкенил", "алкинил", "арил" и "гетероарил" и т.д., необязательно могут быть замещены от 1 до 5 заместителями, выбранными из группы, которая включает "С1-6 алкил", "С2-6 алкенил", "С2-6 алкинил", "циклоалкил", "гетероциклоалкил", "амино", "амидо", "ациламино", "уреидо", "арил",

30 "гетероарил", "алкокси", "атом галогена", циано, гидроксид, меркапто, нитро, "амидо", "сульфанил", "сульфинил", "сульфонил" и т.п.

Форму кислотно-аддитивной соли соединения формулы I, которое существует в его свободной форме в виде основания, можно получить обработкой свободного основания

35 подходящей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, галогеноводородная кислота, такая как хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная кислота и т.п., или органическая кислота, такая как, например, уксусная, трифторуксусная, гидроксиуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-

40 толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая кислота и т.п.

Соединения формулы I, содержащие кислые атомы водорода, можно превратить в их терапевтически активную, нетоксичную форму основно-аддитивной соли, например, соли с металлом или амином, путем обработки соответствующими органическими и

45 неорганическими основаниями. Подходящие солевые формы с основанием включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, в частности, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями включают, например, соли с N-метил-D-глюкамином, гидабамином и соли с

аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

Обратно указанные солевые формы могут быть превращены в свободные формы обработкой соответствующим основанием или кислотой.

Соединения формулы (I) и их соли могут быть в форме сольвата, который входит в
5 объем данного изобретения. Подобные сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Многие соединения формулы (I) и некоторые из их промежуточных соединений имеют в своей структуре по крайней мере один стереогенный центр. Указанный
10 стереогенный центр может иметь R- или S-конфигурацию, при этом указанные обозначения R и S применяют в соответствии с правилами, приведенными в Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереомерные формы соединений формулы (I), или их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров). Что касается ссылки в данном
15 изобретении на соединение или соединения, следует понимать, что данное изобретение охватывает указанное соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смесей, если нет специального указания на конкретную изомерную форму.

Соединения по данному изобретению могут существовать в различных полиморфных формах. Хотя они в явном виде не указаны в приведенной выше формуле,
20 предполагается, что указанные формы включены в объем данного изобретения.

Некоторые из соединений формулы (I) могут также существовать в таутомерных формах. Предполагается, что подобные формы, хотя они не указаны в явном виде в приведенной выше формуле, включены в объем настоящего изобретения.

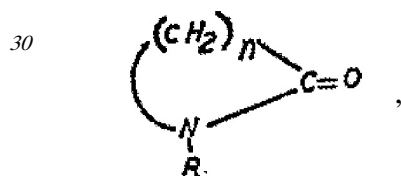
В объем данного изобретения также входят пролекарственные формы соединений
25 формулы (I) и их различные подобласти и подгруппы.

В конкретном варианте его осуществления данное изобретение касается соединения, выбранного из группы, которая включает: (2S)-2-[3-(4-нитрофенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил]бутанамид; (2S)-2-[3-(2,4-динитрофенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил]бутанамид; (2S)-2-(5-оксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)бутанамид; 2-[5-(иодметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бутанамид; 2-(2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамид; 2-(2-оксо-4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамид; 2-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамид; (+)-(2S)-2-(2-оксо-4-пропил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамид; (2S)-2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазол-3(2H)-ил)бутанамид; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазол-3(2H)-ил)пропанамид; 2-(5-бутил-2-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамид; 2-(5-бутил-2-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамид; 2-(2-оксо-5-фенил-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамид; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамид; 2-(2-оксо-5-фенил-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамид; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамид; (2S)-2-[2-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазолидин-3-ил]бутанамид; 1-{[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]метил}пиперидин-2-он; 1-(1H-имидазол-4-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-5-пропилпиперидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-5-фенилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-5-фенилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-4-фенилпиперидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпиперидин-2-он; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-4-пропилпиперидин-2-он; 1-(1H-имидазол-5-илметил)-4-пропилпиперидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-пропилпиперидин-2-он; 1-{[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]метил}азепан-2-он; 1-(1H-имидазол-5-илметил)-5-пропилазепан-2-он; 5-пропил-1-{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}азепан-2-он;

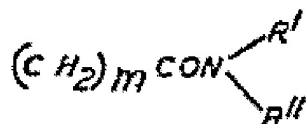
1-(1H-имидазол-5-илметил)-5-фенилазепан-2-он; 5-фенил-1-{[2-(трифторметил)имидазо
[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}азепан-2-он; 1-(1H-имидазол-5-илметил)-6-пропилазепан-2-
он; 1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-пропилазепан-2-он; 4-(1H-имидазол-4-илметил)-4,6-
дигидро-5H-тиено[3,2-b]пиррол-5-он; 2-(5-оксо-5,6-дигидро-4H-тиено[3,2-b]пиррол-4-
5 ил)ацетамид; 4-{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-4,6-дигидро-5H-
тиено[3,2-b]пиррол-5-он; 4-{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}
гексагидро-5H-тиено[3,2-b]пиррол-5-он; 1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-тиено[3,4-b]
пиррол-2(3H)-он; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамид; 2-(2-оксо-1,3-
бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамид; 2-(6-хлор-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамид;
10 6-бром-3-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-бензотиазол-2(3H)-он; 6-бром-3-(2-оксопропил)-
1,3-бензотиазол-2(3H)-он; 2-(6-нитро-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамид; 2-(6-
бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)пропанамид; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-
3(2H)-ил)пропанамид; 2-(6-фтор-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамид; 2-(6-метил-
2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамид; 6-фтор-3-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-
15 бензоксазол-2(3H)-он; 1-(1H-имидазол-4-илметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-2(1H)-он; 2-
(6-хлор-3-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропанамид; 5-хлор-2-(1H-имидазол-
4-илметил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он; 2-(6-хлор-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1
(2H)-ил)ацетамид; 2-(6-бром-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетамид; 1-(1H-
имидазол-4-илметил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он; 2-(6-иод-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-
20 1(2H)-ил)ацетамид; 2-(6-циано-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетамид; 7-хлор-
2-{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-1,2,4,5-тетрагидро-3H-2-
бензазепин-3-он; 7-хлор-2-(1H-имидазол-4-илметил)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-2-бензазепин-
3-он; 7-хлор-3-(1H-имидазол-4-илметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-он; и 7-
хлор-3-{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-1,3,4,5-тетрагидро-2H-
25 3-бензазепин-2-он.

xvi) Патент Великобритании № 1039113

Новыми соединениями по данному изобретению являются N-замещенные лактамы
общей формулы:



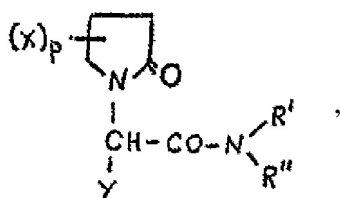
35 где N обозначает целое число от 3 до 5, а R представляет собой



40 радикал, в котором m принимает значения 0, 1 или 2, а R' обозначает атом водорода
или алкильный, циклоалкильный, алкенильный или алкинильный радикал, который
может содержать от 3 до 6 атомов углерода, или арильный радикал, и R'' обозначает
атом водорода или алкильный радикал, или же оба R' и R'' вместе с атомом азота, к
45 которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, такое как
пирролидиновый цикл.

xvii) Патент Великобритании № 1309692

В соответствии с данным изобретением, предлагаются новые N-замещенные лактамы
общей формулы:

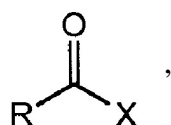


где X обозначает атом водорода или алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, p обозначает целое число, принимающее значения от 1 до 6, Y обозначает атом водорода или алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или циклоалкил, а R' и R'', которые могут быть одинаковыми или различными, обозначают атомы водорода или алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные или арильные радикалы, или же R' и R'' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический радикал, который может содержать дополнительные гетероатомы, при условии, что по крайней мере один из символов X и Y отличен от атома водорода.

Вальпроат

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят в сочетании с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью.

Аналоги и производные вальпроата, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы:



где независимо для каждого случая:

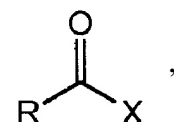
X обозначает -OH, C₁₋₁₀ алкокси, -O-щелочной металл, -N(R¹)₂, -SH или -S-C₁₋₁₀ алкил;

R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₃₀ алкил; и

R¹ обозначает H, C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, арил, или аралкил;

при условии, что R может быть не замещен или замещен одним или несколькими -OH, C₁₋₁₀ алкокси, -N(R¹)₂, -SH, -S-C₁₋₁₀ алкил или арил.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги и производные вальпроата, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы:



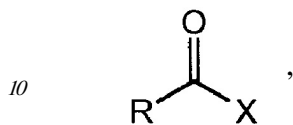
где независимо для каждого случая:

X обозначает -OH, C₁₋₁₀ алкокси, -O-щелочной металл, -N(R¹)₂, -SH или -S-C₁₋₁₀ алкил;

R обозначает CH[(CH₂)₂CH₃]₂; и

R1 обозначает H, C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, арил, или аралкил; при условии, что R может быть не замещен или замещен одним или несколькими -OH, C₁₋₁₀ алкокси, -N(R¹)₂, -SH, -S-C₁₋₁₀ алкил или арил.

5 В других вариантах осуществления настоящего изобретения аналоги и производные вальпроата, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы:



где независимо для каждого случая:

X обозначает -OH, -O-щелочной металл, -SH или -NH₂; и

R обозначает CH[(CH₂)₂CH₃]₂.

15 Способы получения соединений приведенной формулы можно найти, например, в патентах США №№ 4558070; 4595695; 4654370; 4895873; 4913906; 5017613; 5019398; 5049586; 5162573; 5440023; 5856569; 6131106 и 6610326.

В данном описании предусмотрены и другие названия и описания вальпроата, такие как Depakote, Valrelease, 2-пропилпентаноат, вальпроевая кислота, VPA и вальпроат натрия.

Способы лечения расстройств ЦНС, сопровождающихся когнитивными нарушениями, в которых используют введение ингибитора SV2A

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, предлагаются способы и композиции для лечения или улучшения когнитивных функций, задержки или замедления прогрессирования когнитивного нарушения или способы уменьшения скорости снижения когнитивных способностей у субъекта, страдающего от расстройства центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается когнитивными нарушениями (в частности, возрастного когнитивного нарушения, MCI, вызывающего потерю памяти умеренного когнитивного нарушения (aMCI), слабоумия, AD, продромальной фазы болезни Альцгеймера, PTSD, шизофрении, ALS и когнитивного нарушения, связанного с противоопухолевой терапией), или находящегося в группе риска субъекта, который нуждается в подобном лечении, путем введения ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A вводят в сочетании с вальпроатом или его аналогом, производным или с его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом или полиморфной модификацией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A выбран из группы, которая включает леветирацетам, селетрацетам и бриварацетам или их производные или аналоги или их фармацевтически приемлемые соли, или сольваты, или гидраты, или полиморфные модификации, или пролекарства. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является леветирацетам или его производное, или его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или гидрат, или полиморфная модификация, или его пролекарство. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является бриварацетам или его производное, или его аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или гидрат, или полиморфная модификация, или его пролекарство. В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является селетрацетам, или его производное, или его

аналог, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или гидрат, или полиморфная модификация, или его пролекарство. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения расстройством ЦНС, которое сопровождается когнитивными нарушениями, является возрастное когнитивное нарушение, такое как умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD). В одном варианте осуществления настоящего изобретения MCI представляет собой вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения расстройством ЦНС, которое сопровождается когнитивными нарушениями, является слабоумие, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом, страдающим от подобного когнитивного нарушения, является пациент-человек. Субъектом может быть человек или другое млекопитающее, такое как отличный от человека примат, или грызун (например, крыса). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является пациент-человек.

Применение ингибиторов SV2A и их фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации в сочетании с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью уменьшает количество вальпроата, необходимого для лечения расстройств ЦНС, сопровождающихся когнитивными нарушениями, и других аффективных расстройств, включая MCI, вызывающее потерю памяти MCI, AAMI, ARCE, слабоумие, AD, PTSD, шизофрению, ALS или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом, страдающим от подобного когнитивного нарушения, является пациент-человек и, таким образом, уменьшаются побочные эффекты, вызываемые вальпроатом, без снижения эффективности. Кроме того, эффективность комбинации ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации и вальпроата или его аналога, производного или фармацевтически приемлемой соли превосходит эффективность каждого из указанных препаратов, если вводить их по отдельности в их оптимальной дозе и, следовательно, представляет собой улучшенный вариант лечения расстройств ЦНС, сопровождающихся когнитивными нарушениями.

Следует понимать, что соединения и вещества, используемые в композициях и способах по настоящему изобретению предпочтительно должны легко проникать через гематоэнцефалический барьер при периферическом введении. Тем не менее, соединения, которые не могут проникать через гематоэнцефалический барьер, все же можно эффективно вводить непосредственно в центральную нервную систему, например, интравентрикулярно или по другому нейронсовместимому пути.

В данном описании введение ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации и вальпроата или его аналога, производного или его фармацевтически приемлемой соли "в комбинации" включает одновременное введение и/или введение в разное время, такое как последовательное введение. Одновременное введение ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации и вальпроата или его аналога, производного или его фармацевтически приемлемой соли необязательно может быть объединено с дополнительными дозами ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации и/или вальпроата или его аналога, производного или его фармацевтически приемлемой

соли. Одновременное введение препаратов включает введение в виде совместно применяемого состава или, в качестве альтернативы, в виде отдельных композиций.

В соответствии с настоящим изобретением, ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью может быть введен субъекту любым подходящим способом или любыми подходящими путями. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения препараты вводят перорально; однако также предполагается внутривенное подкожное, внутриартериальное, внутримышечное, интраспинальное, ректальное, внутригрудинное, внутрибрюшинное, интравентрикулярное или чрескожное введение, местное нанесение или введение путем ингаляции. Агенты могут быть введены перорально, например, в виде таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п., которые готовят известными из области техники методами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват и полиморфные модификации, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, можно вводить субъекту различными путями. Например, ингибитор SV2A или его соль, сольват, гидрат или полиморфную модификацию вводят внутривенно, а вальпроат, или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение представляет собой медленное или пролонгированное высвобождение. Термин "пролонгированное высвобождение" широко применяется в области фармацевтики, и его используют в данном описании для обозначения контролируемого высвобождения активного соединения или средства из лекарственной формы в окружающую среду в течение (во время или в процессе) длительного периода времени, например, в течение больше или равно одного часа. Готовая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением будет высвобождать лекарство практически с постоянной скоростью в течение длительного периода времени или же практически постоянное количество лекарственного средства будет высвобождаться постепенно, в течение длительного периода времени. Термин "пролонгированное высвобождение" в данном описании включает термины "контролируемое высвобождение", "длительное высвобождение", "отсроченное высвобождение", "замедленное высвобождение" или "медленное высвобождение", поскольку указанные термины используются в фармацевтических науках. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозировки с пролонгированным высвобождением назначают в виде пластыря или с помощью дозатора.

Схемы приема агентов и композиций, в соответствии со способами по настоящему изобретению, будут меняться в зависимости от выбранного конкретного соединения или композиции, пути введения, типа состояния, подлежащего лечению, возраста и состояния пациента, течения болезни, или стадии лечения, и, в конечном счете, будут назначаться по усмотрению лечащего врача. Следует понимать, что количество вводимого ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или фармацевтически приемлемой солью, представляет собой количество, эффективное для получения желаемого биологического эффекта, такого как положительные результаты, в том числе клинические результаты, например,

количество, нормализующее нервную деятельность в областях мозга, в которых проявляется отклоняющаяся от нормы активность (в том числе, однако этим не ограничиваясь, в DG, CA3 и/или энторинальной области коры), и/или приводящее к улучшению когнитивных функций. Следует понимать, что эффективное количество может быть введено в виде больше чем одной дозы и в течение курсового лечения.

При введении с помощью имплантата, устройства или композиции для медленного или пролонгированного высвобождения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, в случае необходимости, можно вводить однократно или периодически один или несколько раз в течение всей жизни пациента. Для клинического применения могут использоваться другие интервалы введения, промежуточные или более короткие, которые могут быть определены специалистом, в соответствии со способами по настоящему изобретению.

Требуемая продолжительность введения ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, может быть определена специалистом путем обычного экспериментирования. Например, ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, можно вводить в течение 1-4 недель, 1-3 месяцев, 3-6 месяцев, 6-12 месяцев, 1-2 лет или больше, вплоть до полной продолжительности жизни пациента.

Из области техники известно, что нормирование к площади поверхности тела является подходящим методом для экстраполяции доз между видами. Эквивалентную дозу для человека (HED) для указанной дозировки можно оценить по следующей формуле, которая учитывает различия в площади поверхности тела (см. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research):

$HED = \text{доза для животного} \times \left(\frac{K_m \text{ животного}}{K_m \text{ человека}} \right)$

где коэффициент K_m обозначает массу тела, деленную на площадь поверхности тела (значение K_m для крысы было определено равным 6, и K_m человека составляет 37; см. Reagan-Saw, Nihal, Ahmad, 2007). Так, доза 10 мг/кг для крыс эквивалентна 1,6 мг/кг для людей ($10 \text{ мг/кг} \times (6/37) = 1,6 \text{ мг/кг}$). Чтобы рассчитать для людей дозу в миллиграммах из дозы в мг/кг, дозу в мг/кг умножают на типичную массу взрослого человека, составляющую 70 кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации составляет от 0,1 до 5 мг/кг/день (что, с учетом типичного пациента-человека с массой 70 кг, составляет от 7 до 350 мг/сутки).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию можно вводить с дозами в соответствии, например, с заявкой на патент США 12/580464, международной патентной публикацией PCT/US2009/005647, заявкой на патент США 61/105847, заявкой на патент США 61/152631, заявкой на патент США 61/175536 и заявкой на патент США 61/441251. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 часа или 24 часа с

суточной дозой приблизительно от 0,001 до 5 мг/кг, приблизительно от 0,001 до 0,5 мг/кг, приблизительно от 0,01 до 0,5 мг/кг, приблизительно от 0,1 до 5 мг/кг или приблизительно от 1 до 2 мг/кг, или приблизительно от 2 до 4 мг/кг, или приблизительно от 2 до 3 мг/кг, или приблизительно от 3 до 4 мг/кг, или приблизительно от 0,2 до 0,4 мг/кг, или приблизительно от 0,2 до 0,3 мг/кг, или приблизительно от 0,3 до 0,4 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,4 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,6 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,5 до 2 мг/кг, или приблизительно от 0,8 до 1,6 мг/кг, или приблизительно от 0,8 до 3,6 мг/кг, или приблизительно от 0,5 до 4 мг/кг, или приблизительно от 0,04 до 2,5 мг/кг или приблизительно от 0,06 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,05 до 3 мг/кг или приблизительно от 0,08 до приблизительно 1,6 мг/кг, или приблизительно от 0,08 до 3,6 мг/кг или приблизительно от 0,05 до 2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,001 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,5 до 5 мг/кг, или приблизительно от 0,05 до 0,5 мг/кг, или приблизительно 0,8 мг/кг, или приблизительно 1,6 мг/кг, или приблизительно 3,6 мг/кг, или приблизительно 0,08 мг/кг, или приблизительно 0,16 мг/кг, или приблизительно 0,36 мг/кг. Могут быть также использованы другие дозировки, которые превосходят, являются промежуточными или меньшими, чем указанные дозы, и они могут быть определены специалистом в соответствии со способами настоящего изобретения. Для многократных введений в течение нескольких дней или недель или дольше, в зависимости от состояния, лечение продолжают до тех пор, пока не будет достигнут достаточный уровень когнитивных функций.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза ингибитора SV2A составляет 0,001-5 мг/кг/день (что, с учетом типичного пациента-человека с массой 70 кг, составляет приблизительно 0,07-350 мг/сутки). Дозы, которые могут быть использованы, включают, однако этим не ограничиваясь, 0,001 мг/кг/день, 0,0015 мг/кг/день, 0,002 мг/кг/день, 0,005 мг/кг/день, 0,0075 мг/кг/день, 0,01 мг/кг/день, 0,015 мг/кг/день, 0,02 мг/кг/день, 0,03 мг/кг/день, 0,04 мг/кг/день, 0,05 мг/кг/день, 0,1 мг/кг/день, 0,2 мг/кг/день, 0,3 мг/кг/день, 0,4 мг/кг/день, 0,5 мг/кг/день, 0,75 мг/кг/день, 1,0 мг/кг/день, 1,5 мг/кг/день, 2,0 мг/кг/день, 2,5 мг/кг/день, 3,0 мг/кг/день, 4,0 мг/кг/день или 5,0 мг/кг/день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза ингибитора SV2A составляет 0,001-0,5 мг/кг/день (что, с учетом типичного пациента-человека с массой 70 кг, составляет приблизительно 0,07-35 мг/сутки) или 0,01-0,5 мг/кг/день (что составляет приблизительно 0,7-35 мг/сутки). Могут быть также использованы другие дозировки, которые превосходят, являются промежуточными или меньшими, чем указанные дозы, и они могут быть определены специалистом в соответствии со способами настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза ингибитора SV2A составляет от 0,1 до 5 мг/кг/день (что, с учетом типичного пациента-человека с массой 70 кг, составляет приблизительно от 7 до 350 мг/сутки). Дозы, которые могут быть использованы, включают, однако этим не ограничиваясь, 0,1 мг/кг/день, 0,5 мг/кг/день, 1 мг/кг/день, 1,5 мг/кг/день, 2 мг/кг/день, 2,5 мг/кг/день, 3 мг/кг/день, 4 мг/кг/день или 5 мг/кг/день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза составляет 1-2 мг/кг/день (что с учетом типичного пациента-человека с массой 70 кг составляет 70-140 мг/сутки). В других вариантах осуществления настоящего изобретения доза ингибитора SV2A составляет от 0,1 до 0,2 мг/кг/день. Могут быть также использованы другие дозировки, которые превосходят, являются

промежуточными или меньшими, чем указанные дозы, и они могут быть определены специалистом в соответствии со способами настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза ингибитора SV2A составляет от 0,01 до 2,5 мг/кг/день (что, с учетом типичного пациента-человека с массой 70 кг, составляет приблизительно 0,7-180 мг/сутки). Дозы, которые могут быть использованы, включают, однако этим не ограничиваясь, 0,01 мг/кг/день, 0,02 мг/кг/день, 0,03 мг/кг/день, 0,04 мг/кг/день, 0,06 мг/кг/день, 0,08 мг/кг/день, 0,12 мг/кг/день, 0,14 мг/кг/день, 0,16 мг/кг/день, 0,18 мг/кг/день, 0,2 мг/кг/день, 0,4 мг/кг/день, 0,6 мг/кг/день, 0,8 мг/кг/день, 1,0 мг/кг/день, 1,2 мг/кг/день, 1,4 мг/кг/день, 1,6 мг/кг/день, 1,8 мг/кг/день, 2,0 мг/кг/день, 2,2 мг/кг/день, 2,4 мг/кг/день или 2,5 мг/кг/день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза ингибитора SV2A составляет 0,1-2,5 мг/кг/день (что, с учетом типичного пациента-человека с массой 70 кг, составляет приблизительно 7-180 мг/сутки), 0,1-0,2 мг/кг/день (что составляет приблизительно 7-15 мг/сутки), 0,2-0,4 мг/кг/день (приблизительно 14-30 мг/сутки), 0,4-2,5 мг/кг/день (приблизительно 25-180 мг/сутки), 0,6-1,8 мг/кг/день (приблизительно 40-130 мг/сутки), 0,04-2,5 мг/кг/день (приблизительно 2,5-180 мг/сутки) или 0,06-1,8 мг/кг/день (приблизительно 4-130 мг/сутки). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза ингибитора SV2A составляет от 40 до 130 мг, от 140 до 300 мг, от 200 до 300 мг или от 140 до 200 мг. Могут быть также использованы другие дозировки, которые превосходят, являются промежуточными или меньшими, чем указанные дозы, и они могут быть определены специалистом в соответствии со способами настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения интервал введения составляет 12 или 24 часа. Можно также применять введение с менее частыми интервалами, например один раз в 6 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с общей суточной дозой от 0,1 до 5 мг/кг (например, в случае введения через каждые 12 часов с суточной дозой 2 мг/кг каждое введение составляет 1 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A вводят раз в 24 часа с суточной дозой от 1 до 2 мг/кг. В другом варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A вводят раз в 24 часа с суточной дозой 0,1-0,2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой от 0,01 до 2,5 мг/кг (например, в случае введения через каждые 12 часов с суточной дозой 0,8 мг/кг каждое введение составляет 0,4 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой от 0,1 до 2,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой от 0,4 до 2,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой от 0,6 до 1,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения селективный ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой 0,04-2,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения селективный ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой 0,06-1,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения селективный ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой 0,001-5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения селективный ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой 0,001-0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения селективный ингибитор SV2A вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой

0,01-0,5 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. Леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой приблизительно от 1 до 2 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,4 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,6 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 2,0 до 3,0 мг/кг, или приблизительно от 3,0 до 4,0 мг/кг, или приблизительно от 2,0 до 4,0 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 5 мг/кг, или приблизительно от 70 до 140 мг, или приблизительно от 7 до 180 мг, или приблизительно от 25 до 180 мг, или приблизительно от 40 до 130 мг, или приблизительно от 140 до 300 мг, или приблизительно от 200 до 300 мг, или приблизительно от 140 до 200 мг, или приблизительно от 7 до 350 мг.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа в соответствии с одним из диапазонов ежедневных дозировок, которые обозначены как "+" среди тех, что приведены в таблице 1 или таблице 2.

20

Нижний диапазон Верхний диапазон	0,1 мг/кг	0,4 мг/кг	0,6 мг/кг	1 мг/кг	2 мг/кг	3 мг/кг
1,8 мг/кг	+	+	+	+		
2 мг/кг	+	+	+	+		
2,5 мг/кг	+	+	+	+	+	
3 мг/кг	+	+	+	+	+	
4 мг/кг	+	+	+	+	+	+
5 мг/кг	+	+	+	+	+	+

30

Нижний диапазон Верхний диапазон	7 мг	25 мг	40 мг	70 мг	140 мг	200 мг
130 мг	+	+	+	+		
140 мг	+	+	+	+		
180 мг	+	+	+	+	+	
200 мг	+	+	+	+	+	
300 мг	+	+	+	+	+	+
350 мг	+	+	+	+	+	+

35

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является бриварацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация. Бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,04 до 2,5 мг/кг или приблизительно от 0,06 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,2 до 0,4 мг/кг, или приблизительно от 7 до 15 мг, или приблизительно от 0,7 до 180 мг, или приблизительно от 2,5 до 180 мг, или приблизительно от 4,0 до 130 мг или приблизительно от 14 до 30 мг.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию

вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой по крайней мере 0,1 мг; 0,5 мг; 0,75 мг; 1,0 мг; 1,5 мг или 2,0 мг, но не более чем с суточной дозой 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг или 35 мг. В других вариантах осуществления настоящего изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или

5 полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой, по меньшей мере, 0,0015 мг/кг, 0,0075 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,015 мг/кг, 0,02 мг/кг или 0,03 мг/кг, но не больше, чем с суточной дозой 0,5 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,04 мг/кг.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения бриварацетам или его

10 фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа в соответствии с одним из диапазонов ежедневных дозировок, которые обозначены как "+" среди тех, что приведены в таблице 3 или таблице 4.

Например, бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию можно вводить раз в 12 или 24 часа с суточной дозой

15 0,1-35 мг, 0,5-35 мг, 0,75-35 мг, 1,0-35 мг; 1,5-35 мг, 2,0-35 мг, 0,1-30 мг, 0,1-25 мг, 0,1-20 мг, 0,1-15 мг, 0,1-10 мг, 0,1-5 мг, 0,1-2,5 мг, 0,0015-0,5 мг/кг, 0,0075-0,5 мг/кг, 0,01-0,5 мг/кг, 0,015-0,5 мг/кг, 0,02-0,5 мг/кг, 0,03-0,5 мг/кг, 0,0015-0,4 мг/кг, 0,0015-0,3 мг/кг, 0,0015-0,2 мг/кг, 0,0015-0,15 мг/кг, 0,0015-0,1 мг/кг, 0,0015-0,05 мг/кг или 0,0015-0,04 мг/кг.

Таблица 3

Суточные дозы бриварацетама

Нижний диапазон Верхний диапазон	0,0015 мг/кг	0,0075 мг/кг	0,01 мг/кг	0,015 мг/кг	0,02 мг/кг	0,03 мг/кг
0,04 мг/кг	+	+	+	+	+	+

0,05 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,1 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,15 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,2 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,3 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,4 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,5 мг/кг	+	+	+	+	+	+

Таблица 4
Суточные дозы бриварацетама для человека с массой 70 кг

Нижний диапазон Верхний диапазон	0,1 мг	0,5 мг	0,75 мг	1,0 мг	1,5 мг	2,0 мг
2,5 мг	+	+	+	+	+	+
5 мг	+	+	+	+	+	+
10 мг	+	+	+	+	+	+
15 мг	+	+	+	+	+	+
20 мг	+	+	+	+	+	+
25 мг	+	+	+	+	+	+
30 мг	+	+	+	+	+	+
35 мг	+	+	+	+	+	+

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитором SV2A является селетрацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или

45 полиморфная модификация. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой, по меньшей мере, 0,1 мг; 0,5 мг; 0,75 мг; 1,0 мг; 1,5 мг или 2,0 мг, но не более чем с суточной дозой 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг или 35 мг. В других вариантах

осуществления настоящего изобретения селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят раз в 12 или 24 часа с суточной дозой, по меньшей мере, 0,0015 мг/кг; 0,0075 мг/кг; 0,01 мг/кг; 0,015 мг/кг; 0,02 мг/кг или 0,03 мг/кг, но не больше, чем с суточной дозой 0,5 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,04 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию вводят в соответствии с одним из диапазонов ежедневных дозировок, которые обозначены как "+" среди тех, что приведены в таблице 5 и таблице 6. Например, селетрацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию можно вводить раз в 12 или 24 часа с ежедневной дозой 0,1-35 мг, 0,5-35 мг, 0,75-35 мг, 1,0-35 мг; 1,5-35 мг, 2,0-35 мг, 0,1-30 мг, 0,1-25 мг, 0,1-20 мг, 0,1-15 мг, 0,1-10 мг, 0,1-5 мг, 0,1-2,5 мг, 0,0015-0,5 мг/кг, 0,0075-0,5 мг/кг, 0,01-0,5 мг/кг, 0,015-0,5 мг/кг, 0,02-0,5 мг/кг, 0,03-0,5 мг/кг, 0,0015-0,4 мг/кг, 0,0015-0,3 мг/кг, 0,0015-0,2 мг/кг, 0,0015-0,15 мг/кг, 0,0015-0,1 мг/кг, 0,0015-0,05 мг/кг или 0,0015-0,04 мг/кг.

Таблица 5
Суточные дозы селетрацетама

Нижний диапазон Верхний диапазон	0,0015 мг/кг	0,0075 мг/кг	0,01 мг/кг	0,015 мг/кг	0,02 мг/кг	0,03 мг/кг
0,04 мг/кг	+	+	+	+	+	+

0,05 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,1 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,15 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,2 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,3 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,4 мг/кг	+	+	+	+	+	+
0,5 мг/кг	+	+	+	+	+	+

Таблица 6
Суточные дозы селетрацетама для человека с массой 70 кг

Нижний диапазон Верхний диапазон	0,1 мг	0,5 мг	0,75 мг	1,0 мг	1,5 мг	2,0 мг
2,5 мг	+	+	+	+	+	+
5 мг	+	+	+	+	+	+
10 мг	+	+	+	+	+	+
15 мг	+	+	+	+	+	+
20 мг	+	+	+	+	+	+
25 мг	+	+	+	+	+	+
30 мг	+	+	+	+	+	+
35 мг	+	+	+	+	+	+

Ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию можно вводить в субтерапевтических дозах, когда подобное введение предусмотрено в сочетании с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, благодаря зависимому от вальпроата повышению терапевтического индекса ингибитора SV2A. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения увеличение терапевтического индекса ингибитора SV2A, благодаря комбинации с вальпроатом, больше, чем терапевтический индекс ингибитора SV2A, когда его вводят в отсутствие вальпроата, по меньшей мере, приблизительно в 1,5 раза, или 2,0 раза, или 2,5 раза, или 3,0 раза, или 3,5 раза, или 4,0 раза, или 4,5 раза, или 5,0 раз, или 5,5 раз, или 6,0 раз, или 6,5 раз, или 7,0 раз, или 7,5

раз, или 8,0 раз, или 8,5 раз, или 9,0 раз, или 9,5 раз, или 10 раз, или больше, чем приблизительно в 10 раз. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинации ингибитора SV2A с вальпроатом уменьшают дозу ингибитора SV2A, необходимую для оказания им терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, который вводят в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, назначают раз в 12 или 24 часа с суточной дозой приблизительно от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 5 мг/кг, или приблизительно от 1 до 2 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,4 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,6 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,04 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,06 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,001 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,5 мг/кг до 5 мг/кг, или приблизительно от 0,05 мг/кг до 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, который вводят в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, представляет собой субтерапевтическое количество. Подобное субтерапевтическое количество, может представлять собой, например, суточную дозу, которую назначают раз в 12 или 24 часа с суточной дозой меньше чем 5 мг/кг, меньше чем 2,5 мг/кг, меньше чем 2 мг/кг, меньше чем 1,75 мг/кг, меньше чем 1,6 мг/кг, меньше чем 1,5 мг/кг, меньше чем 1 мг/кг, меньше чем 0,8 мг/кг, меньше чем 0,6 мг/кг, меньше чем 0,5 мг/кг, меньше чем 0,4 мг/кг, меньше чем 0,3 мг/кг, меньше чем 0,2 мг/кг, меньше чем 0,1 мг/кг, меньше чем 0,05 мг/кг, меньше чем 0,04 мг/кг, меньше чем 0,03 мг/кг, меньше чем 0,02 мг/кг, меньше чем 0,01 мг/кг, меньше чем 0,005 мг/кг или меньше чем 0,001 мг/кг.

Вальпроат или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемая соль могут назначаться с уровнем дозы вплоть до обычной дозировки. Вальпроат предписан для лечения эпилепсии, биполярного расстройства, мигрени и посттравматического стрессового расстройства. Сообщалось также, что вальпроат эффективен при лечении когнитивных нарушений (Koh et al., 36th annual meeting of the Society for Neuroscience, October 15, 2006, No. 273.14, D.3). Длительное подкожное введение вальпроата натрия в количестве 100 мг/кг/день пожилым крысам с нарушениями памяти вылечивает их когнитивные нарушения, а эффективность выполнения ими тестов на проверку памяти значительно улучшается. Указанная доза дает общий уровень вальпроата в плазме крови, который составляет 10 мкг/мл (10 мкг/мл общего вальпроата). Однако лечение путем длительного подкожного введения 50 мг/кг/день вальпроата оказалось не эффективным.

Вальпроат или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с дозами, отличными от обычных уровней, когда подобное введение предусмотрено в комбинации с ингибитором SV2A, благодаря зависимому от ингибитора SV2A повышению терапевтического индекса вальпроата. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения терапевтический индекс вальпроата благодаря комбинации с ингибитором SV2A превышает терапевтический индекс вальпроата, по сравнению с тем, когда его вводят в отсутствие ингибитора SV2A, по меньшей мере, приблизительно в 1,5 раза, или 2,0 раза, или 2,5 раза, или 3,0 раза, или 3,5 раза, или 4,0 раза, или 4,5 раза, или 5,0 раз, или 5,5 раз, или 6,0 раз, или 6,5 раз, или 7,0 раз, или 7,5

раз, или 8,0 раз, или 8,5 раз, или 9,0 раз, или 9,5 раз, или 10 раз, или больше, чем приблизительно в 10 раз. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинация вальпроата с ингибитором SV2A уменьшает дозу вальпроата, необходимую для оказания им терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество вальпроата или его аналога, производного или его фармацевтически приемлемой соли, когда его вводят в комбинации с ингибитором SV2A, является субтерапевтическим количеством. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза вальпроата или его аналога, производного или его фармацевтически приемлемой соли при введении в комбинации ингибитором SV2A представляет собой дозу, которая дает общее содержание вальпроата в плазме крови, составляющее от 0,5 до 5 мкг/мл. Специалисты смогут легко определить дозы, пригодные для вальпроата или его аналога, производного или его фармацевтически приемлемой соли, используя способы настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват и полиморфную модификацию вводят в сочетании с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, дозировки как ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата и полиморфной модификации, так и вальпроата или его аналога, производного или его фармацевтически приемлемой соли являются субтерапевтическими применительно к лечению расстройства ЦНС, сопровождающегося когнитивными нарушениями, по сравнению с тем, когда их вводят по отдельности.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подходящее количество ингибитора SV2A вводят таким образом, чтобы снизить дозу вальпроата (например, дозу, необходимую для того, чтобы добиться в определенной степени улучшения когнитивных функций или для того, чтобы излечить связанные с возрастом когнитивные нарушения), по крайней мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40% или по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90% или более относительно дозы вальпроата, обычно используемой при его отдельном введении (т.е. индивидуально и не в сочетании с другими терапевтическими агентами или соединениями). Указанное снижение может быть выражено количеством, которое назначают при данном введении, и/или количеством, которое вводят в течение заданного периода времени (снижение частоты введений).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, комбинированное введение ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата и полиморфной модификации и вальпроата или его аналога производного или его фармацевтически приемлемой соли позволяет добиться для субъекта более длительного или улучшенного терапевтического эффекта, который приблизительно в 1,5 раза, или 2,0 раза, или 2,5 раза, или 3,0 раза, или 3,5 раза, или 4,0 раза, или 4,5 раза, или 5,0 раз, или 5,5 раз, или 6,0 раз, или 6,5 раз, или 7,0 раз, или 7,5 раз, или 8,0 раз, или 8,5 раз, или 9,0 раз, или 9,5 раз, или 10 раз, или больше, чем приблизительно в 10 раз превышает эффект, достигаемый при введении только вальпроата или только ингибитора SV2A.

Композиции по изобретению

В соответствии с одним из аспектов, в настоящем изобретении предлагаются композиции, содержащие ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, отдельно или в комбинации с

вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A и вальпроат могут быть присутствовать в одной единице дозирования (например, объединены вместе в одной капсуле, таблетке, порошке или жидкости и т.д.).

5 Рассматриваемая в данном описании композиция может содержать больше чем один ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморфная модификация и/или больше чем один вальпроат или его аналог, производное или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A и вальпроат находятся в
10 отдельных составах, которые упакованы вместе.

Приведенные в данном описании композиции могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый(ые) наполнитель(ли) и могут содержать другие средства, которые служат для усиления и/или дополнения эффективности ингибитора SV2A и/или вальпроата. Композиции могут также содержать дополнительные агенты, которые,
15 как известно, пригодны для лечения расстройства когнитивных функций.

Композиции по настоящему изобретению могут представлять собой твердые лекарственные формы, такие как капсулы, таблетки, драже, пилюли, лепешки, порошки и гранулы. В случае необходимости, они могут быть приготовлены с покрытиями, такими как энтеросолюбильные покрытия, или они могут быть приготовлены таким
20 образом, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение одного или нескольких активных ингредиентов, такое как замедленное или пролонгированное высвобождение, в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления композицию готовят в форме, пригодной для медленного, контролируемого или пролонгированного высвобождения. Термин
25 "пролонгированное высвобождение" широко используется в области фармацевтики, и его используют в данном описании для обозначения контролируемого высвобождения активного соединения или средства из лекарственной формы в окружающую среду в течение (во время или в процессе) длительного периода времени, например, в течение больше или равно одного часа. Готовая лекарственная форма с пролонгированным
30 высвобождением будет высвобождать лекарство практически с постоянной скоростью в течение длительного периода времени или же практически постоянное количество лекарственного средства будет высвобождаться постепенно, в течение длительного периода времени. Термин "пролонгированное высвобождение" в данном описании включает термины "контролируемое высвобождение", "длительное высвобождение",
35 "отсроченное высвобождение", "замедленное высвобождение" или "медленное высвобождение", поскольку указанные термины используются в фармацевтической химии. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозировки с пролонгированным высвобождением назначают в виде пластыря или с помощью дозатора. Композиции могут также представлять собой жидкие лекарственные формы,
40 в том числе растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры.

Указанные композиции могут быть специально приготовлены для введения любым подходящим путем, как описано выше и известно из данной области техники. Композиции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии для инъекций, а также стерильные
45 порошки, которые перед использованием восстанавливают в стерильных растворах или дисперсиях для инъекций. Композиции для внутривенной и пероральной доставки (в том числе для сублингвального и трансбуккального введения, см., например, Danckwerts et al., и перорального введения) включают, однако этим не ограничиваясь,

биоадгезивные полимеры, таблетки, пластыри, жидкости и полутвердые вещества (см., например, Smart et al.). Композиции для доставки через дыхательные пути (для внутрилегочной и назальной доставки) включают, однако этим не ограничиваясь, разнообразные герметичные дозирующие ингаляторы, ингаляторы для сухих порошков, распылители, ингаляторы, генерирующие мелкие капли жидкости, капли, растворы, суспензии, спреи, порошки, гели, мази и специализированные системы, такие как липосомы и микросферы (см., например, Owens et al., "Alternative Routes of Insulin Delivery" и Martini et al). Композиции для чрескожного введения включают, однако этим не ограничиваясь, коллоиды, пластыри и микроэмульсии. Другие подходящие лекарственные формы для указанных выше и других путей введения включают препараты для инъекций замедленного всасывания, суппозитории, спреи, мази, кремы, гели, лекарственные формы для ингаляции, кожные пластыри, имплантаты и т.д.

Указанные композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвратить действие микроорганизмов можно путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может оказаться желательным включить в композиции изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированное всасывание фармацевтической формы для инъекций можно обеспечить за счет включения агентов, которые замедляют абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Терапевтические композиции можно получить по способам, хорошо известными в области фармации, см., например, Goodman et al., 2001; Ansel, et al., 2004; Stoklosa et al., 2001; и Bustamante, et al., 1993.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, содержащая ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, включает ингибитор SV2A в количестве 0,07-60 мг, 0,07-350 мг, 25-60 мг; 25-125 мг, 50-250 мг, 5-140 мг, 0,7-180 мг, 125-240 мг, 3-50 мг или 3-60 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, содержащая ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию, включает ингибитор SV2A в количестве 0,05-35 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, содержащая ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморфную модификацию в сочетании с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, включает количество ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации, которое составляет 0,05-35 мг, 0,07-60 мг, 0,07-350 мг, 25-60 мг, 25-125 мг, 50-250 мг, 5-15 мг, 5-30 мг, 5-140 мг, 0,7-180 мг, 125-240 мг, 3-50 мг или 0,07-50 мг, или 3-60 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфной модификации составляет меньше чем 350 мг, меньше чем 250 мг, меньше чем 200 мг, меньше чем 150 мг, меньше чем 100 мг, меньше чем 50 мг, меньше чем 35 мг, меньше чем 10 мг, меньше чем 5 мг, меньше чем 1 мг, меньше чем 0,5 мг, меньше чем 0,1 мг, меньше чем 0,07 мг или меньше чем 0,05 мг.

В дополнение к ингибитору SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату и полиморфной модификации, отдельно или в комбинации с вальпроатом или его аналогом, производным или его фармацевтически приемлемой солью, композиции

и способы по данному изобретению могут также включать другие терапевтически пригодные средства. Указанные и другие терапевтически пригодные средства могут быть введены в виде одной композиции, одновременно или последовательно, в соответствии со способами настоящего изобретения.

5 Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что композиции и способы, приведенные в данном описании, могут быть дополнены и изменены таким образом, чтобы они подходили для требуемого приложения, что композиции и способы, приведенные в данном описании, могут найти применение в других подходящих приложениях, и что указанные дополнения и изменения не выходят за рамки настоящего
10 изобретения.

Настоящее изобретение станет более понятным из приведенного ниже экспериментального раздела. Тем не менее, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что обсуждаемые конкретные способы и результаты лишь поясняют настоящее изобретение, как более полно описано в вариантах осуществления
15 настоящего изобретения, которые приведены ниже.

ПРИМЕРЫ

Введение и модели когнитивных нарушений

Как полагают, множество различных состояний, характерным признаком которых являются когнитивные нарушения, в частности, возрастное нарушение памяти (ААМ),
20 умеренное когнитивное нарушение (МСИ) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), связано со старением. Другие состояния связаны с заболеваниями, например, с AD. Животные модели служат важным ресурсом для разработки и оценки методов лечения подобных возрастных когнитивных нарушений. Признаки, характеризующие возрастные когнитивные нарушения в животных моделях, обычно
25 распространяется на возрастные когнитивные нарушения у людей. Таким образом, эффективность в подобных животных моделях позволяет прогнозировать эффективность для людей.

Из доступных моделей модель когнитивных нарушений для крыс генетической линии Лонг-Эванс особенно хорошо подходит для определения различий между когнитивными
30 нарушениями, связанными с заболеванием, и когнитивными нарушениями, связанными со старением. В самом деле, обширные исследования поведенческих характеристик выявили естественные формы когнитивных нарушений для беспородных пожилых крыс генетической линии Лонг-Эванс (Charles River Laboratories; Gallagher et al., Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993)). В процессе проведения поведенческой оценки с использованием
35 водного лабиринта Морриса (MWM) крысы узнают и запоминают расположение платформы для спасения, руководствуясь конфигурацией пространственных сигналов, окружающих лабиринт. Когнитивной основой проведения теста являются пробные попытки, в которых проводятся измерения перемещения животного в пространстве в поисках расположения платформы для спасения. Пожилые крысы в исследуемой
40 популяции не встречают трудностей, чтобы доплыть до видимой платформы, однако связанные с возрастом нарушения наблюдаются в том случае, когда платформа замаскирована, что требует использования пространственной информации. Эффективность выполнения теста для отдельных беспородных пожилых крыс генетической линии Лонг-Эванс значительно варьируется. Например, определенная
45 доля крыс выполняет задание наравне с молодыми взрослыми особями. Тем не менее, приблизительно 40-50% пожилых крыс выпадают за пределы эффективности выполнения задания, которую демонстрируют молодых особи. Подобная изменчивость среди пожилых крыс надежно отражает индивидуальные различия. Так, среди возрастной

популяции некоторые животные имеют когнитивные нарушения, и их обозначают как подверженные возрастным нарушениям (AI), а другие животных не имеют когнитивные нарушения, и их обозначают как не подверженные возрастным нарушениям (AU). См., например, Colombo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14195-14199, (1997); Gallagher and Burwell, Neurobiol. Aging 10: 691-708, (1989); Rapp and Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 9926-9930, (1996); Nicolle et al., Neuroscience 74: 741-756, (1996); и Nicolle et al., J. Neurosci. 19: 9604-9610, (1999).

Авторы настоящего изобретения использовали вышеописанную крысиную модель для идентификации отдельных крыс AI и крыс AU. Затем авторы настоящего изобретения провели оценку поведения на крысах AI, назначая им различные фармакологические методы лечения.

Пример 1: Повышенная генная экспрессия SV2A у пожилых крыс с возрастными нарушениями

Исследование поведенческих характеристик молодых, имеющих возрастные нарушения и не имеющих возрастные нарушения крыс в водном лабиринте Морриса (MWM)

Поведенческие тесты проводят на молодых (4 месяца) и пожилых (24 месяцев) лишенных патологических отклонений самцах крыс генетической линии Лонг-Эванс.

Устройство MWM состоит из большого круглого бассейна (диаметр 1,83 м, высота 0,58 м), заполненного водой (27°C), которую делают непрозрачной путем добавления нетоксичного пигмента или каких-либо других веществ. В типичном варианте теста со "скрытой платформой" крысы научаются находить замаскированную белую платформу для спасения (высота 34,5 см), которая расположена в центре одного из секторов лабиринта приблизительно на 1,0 см ниже поверхности воды. При проведении поведенческих тестов указанную платформу, управляя ею из-за пределов лабиринта, можно опускать в нижнюю часть бассейна или поднимать в нормальное положение. Местоположение площадки остается постоянным от попытки к попытке. Поскольку отсутствуют локальные подсказки, которые отмечают положение платформы, то способность крыс эффективно определять ее местоположение из любого исходного положения на периметре бассейна зависит от использования информации, окружающей лабиринт. Лабиринт окружен черными шторами, к которым прикреплены белые узоры в качестве информации о конфигурации пространственных подсказок. Вторая платформа (высота 37,5 см), поверхность которой окрашена в черный цвет, в процессе научения подсказкам поднимается на 2 см над поверхностью воды, чтобы контролировать факторы, не связанные с узнаванием. Поведение крыс в бассейне регистрируют с помощью фотокамеры, которая подвешена на высоте 2,5 м над центром бассейна. Камера подключена к системе видеонаблюдения (HVS Image Advanced Tracker VP200) и компьютеру, который запускает HVS программное обеспечение, разработанное Ричардом Бейкер из компании HVS Image, Hampton, Великобритания.

Методика MWM оптимизирована таким образом, что она чувствительна к влиянию, которое старения оказывает на когнитивные функции, и оптимизирована таким образом, чтобы надежно определять индивидуальные различия в популяции пожилых беспородных крыс генетической линии Лонг-Эванс (Gallagher et al., Behav. Neurosci., 107:618-626, (1993)). Крысам предоставляют три попытки в день в течение 8 дней подряд, используя 60 секундные интервалы между попытками. При каждой учебной попытке крыс выпускают в лабиринт через одну из четырех равноотстоящих стартовых позиций по периметру бассейна. Исходную позицию меняют от попытки к попытке, предотвращая тем самым использование стратегии реакции (например, всегда

поворачивать налево от стартовой позиции, чтобы найти расположение платформы для спасения). Если во время любой из попыток крыса не находит платформу для спасения в течение 90 сек, то экспериментатор направляет крысу к платформе, где она остается в течение 30 сек. Каждая шестая попытка включает пробное испытание, в котором оценивается изменение в смещении в пространстве лабиринте. В ходе этих испытаний крыса плавает в течение 30 секунд, при этом платформа опущена в нижнюю часть бассейна, после чего платформа поднимается в свое нормальное положение для завершения попытки со спасением. После завершения методики с использованием скрытой платформы, крыс оценивают на способность обучаться подсказкам с использованием видимой платформы. Расположение этой платформы изменяется от испытания к испытанию в одной из сессий, состоящих из 6 обучающих попыток.

Близость положения животного по отношению к цели используют для анализа поведения при обучающей попытке и пробном испытании. Мету близости получают путем определения положения животного в лабиринте (10 раз в секунду) с тем, чтобы зарегистрировать расстояние от платформы для спасения в среднем за 1 сек. Как для пробных испытаний, так и обучающих попыток применяют процедуру коррекции, так что эффективность при проведении теста относительно беспристрастна к различиям в расстоянии до цели от различных стартовых позиций по периметру бассейна. При проведении указанной коррекции рассчитывается средняя скорость плавания для каждого испытания (длина пути/задержка). Затем количество времени, необходимое для того, чтобы доплыть до цели с данной скоростью от стартовой позиции, которую используют для проведения попытки, вычитают из записи, прежде чем проводят оценку эффективности попытки, т.е. совокупного расстояния при учебных попытках и среднего расстояния от цели при пробных испытаниях. Таким образом, баллы, полученные при определении меры близости, отражают ошибку при поиске, которая характеризует отклонение от оптимального поиска, т.е. прямого пути к цели и поиска в непосредственной близости от этого места во время проведения пробных испытаний.

Компьютерные записи видеонаблюдения накапливают, чтобы получить данные об эффективности выполнения теста в лабиринте для каждой крысы. Измерения при учебных попытках и пробных испытаниях анализируют с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

В одной из серии испытаний эффективность выполнения теста во время обучения со скрытой, замаскированной платформой отличается между группами молодых и пожилых крыс [$F(1,23) = 12,69$, $p < 0,002$]. В этой серии испытаний, никакой разницы между группами не наблюдалось для попыток с обучением подсказкам при использовании видимой платформы. В указанной серии испытаний задержка во время обучения подсказкам составляла в среднем 9,36 сек для молодых крыс и 10,60 сек для пожилых крыс.

Среднюю меру близости интерполированных пробных испытаний используют для расчета пространственного индекса обучения для каждого отдельного субъекта, как подробно описано в Gallagher et al., Behav. Neurosci. 107:618-26, (1993). Когда крыса быстро научается искать платформу близко к ее положению, пространственный индекс обучения крысы низок. В целом, в одной серии испытаний пожилые крысы отличаются от молодых крыс [$F(1,23) = 15,18$, $p < 0,001$]. Пожилых крыс классифицируют как не имеющие нарушения или имеющие нарушения по профилю индекса обучения для молодой популяции. Пожилые крысы, которые попадают в нормативный диапазон молодых крыс (индекс оценки < 241) обозначают как не подверженные возрастным нарушениям (AU). Остальных пожилых субъектов, индекс оценки которых выходит за

диапазон эффективности тестирования для молодых крыс, обозначают как подверженные возрастным нарушениям (AI).

Приготовление РНК крыс с охарактеризованным поведением

5 Двадцать четыре беспородные крысы генетической линии Лонг-Эванс, поведение которых охарактеризовано, как описано выше, умерщвляют путем обезглавливания, с целью получения свежих тканей мозга. Мозг удаляют и делают микросрезы области зубчатой извилины гиппокампа из срезов 500 микрон, взятых по поперечной оси всего гиппокампа (как левой, так и правой части гиппокампа) от 24 охарактеризованных крыс. В каждую группу попадает 8 животных (AI, AU, и Y).

10 Полную РНК выделяют с помощью реагента Trizol (Invitrogen, Carlsbad, CA) в соответствии со стандартной методикой (гомогенизация в реагенте Trizol с последующей экстракцией хлороформом и осаждением изопропанолом). Полную РНК затем очищают с помощью набора реагентов RNeasy (Qiagen, Valencia, CA). Из образцов РНК затем готовят зонды кРНК в профилном центре микроматричного анализа
15 университета Джона Хопкинса, в основном в соответствии со спецификацией компании Affymetrix.

Если коротко, то 5 мкг полной РНК используют для синтеза первой цепи кДНК, используя олигонуклеотидные зонды с промотором 24 oligo-dTplus в качестве праймера (Proligo LLC, Boulder, CA) и систему SuperScript Choice System (Invitrogen). После синтеза
20 двухцепочечной кДНК продукт очищают путем фенол-хлороформенной экстракции, и биотинилированную антисмысловую кРНК генерируют путем *in vitro* транскрипции, используя набор BioArray RNA High Yield Transcript Labeling kit (ENZO Life Sciences Inc., Farmingdale, NY). 15 мкг биотинилированного кРНК фрагментируют при 94°C в течение 35 мин (100 мМ Трих-ацетат, рН 8,2, 500 мМ KOAc, 150 мМ MgOAc). 10 мкг полной
25 фрагментированной кРНК гибридизуют в геном RAT 230-2 массива Affymetrix GeneChip в течение 16 час при 45°C при постоянном вращении (60 об/мин).

Для промывки и окрашивания чипов затем используют Affymetrix Fluidics Station 450, удаляя негибридизованный целевой продукт и инкубируя с конъюгатом стрептавидин-фикоэритрин, чтобы окрасить биотинилированную кРНК. Окрашивание
30 затем усиливают, используя иммуноглобулин-G козла (IgG) в качестве блокирующего реагента и биотинилированного анти-стрептавидин антитела (козел) с последующей второй стадией окрашивания конъюгатом стрептавидин-фикоэритрин.

Для контроля качества полной РНК, выделенной из образцов, используют Agilent Bioanalyzer, Lab on a Chip technology, чтобы подтвердить, что все образцы имеют
35 оптимальные соотношения рРНК (1:2, для 18S и 28S, соответственно) и освободить структуры от помех.

Для контроля качества гибридизации, изображения чипа, и сравнения между чипами, рассматривают следующие параметры: коэффициент пересчета: относящийся к общей интенсивности чипа, для подтверждения одинаковой интенсивности сигнала и
40 окрашивания по всем образцам; фон: оценка неспецифической или перекрестной гибридизации; процент имеющихся сигналов: процент транскриптов, которые считаются в значительной степени гибридизованы с чипом (имеющимся), по определенному алгоритму; глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH)(3'/5'): представление целостности РНК путем определения отношения областей в направлении 3'-5' для
45 конститутивного гена GAPDH, его присутствие в чипе и отношение, близкое к 1, подтверждает хорошую целостность мишени (образца); пиковые (BioV/BioC) для подтверждения уровня обнаружения и чувствительности после гибридизации.

Анализ данных микрочипов

Флуоресценцию измеряют с помощью G3000 GeneArray Scanner компании Affymetrix и анализ изображения каждого генного чипа проводят с использованием программного обеспечения GeneChip Operating System 1.1.1 (GCQS) компании Affymetrix, используя по умолчанию стандартные параметры. Все генные чипы из массива GeneChip используют короткие олигонуклеотиды для генов в образце РНК.

Для сравнения между разными чипами используют общее моделирование для масштабирования всех наборов зондов до заданной интенсивности (TGT), равной 150. Общее количество имеющихся сигналов и коэффициенты пересчета одинаковы для всех чипов. Дальнейший анализ наличия/отсутствия и статистических различий проводят шаг за шагом следующим образом. Наборы зондов определяются как присутствующие в области, если они имеют сигнал у четырех из восьми животных в одной группе.

Наборы зондов аннотируют с помощью аннотации компании Affymetrix от 20 июня 2005 года и идентифицируют все наборы зондов, презентующих специфический ген.

Проводят ANOVA для значений сигналов наборов зондов для всех имеющихся наборов зондов путем объединения двух групп животных и сравнения их с третьей группой. Проводят "AI ANOVA", где группу AU объединяют с группой Young и сравнивают с группой AI.

Рассчитывают корреляции Пирсона, сравнивающие значения сигналов набора зондов с индексами обучения пожилых животных (исключают молодых животных) по всем имеющимся наборам зондов. Как показано на фиг. 1, экспрессия генов, кодирующих SV2A, значительно возрастает у индивидов с возрастными нарушениями (AI), по сравнению с молодыми индивидами (Y) и индивидами без возрастных нарушений (AU) в серии экспериментов, которые проводят, как указано выше. Полученные результаты показывают, что повышенная экспрессия SV2A коррелирует с развитием возрастных когнитивных нарушений.

Пример 2: Влияние леветирацетама на пожилых крыс с возвратными нарушениями
Результаты в водном лабиринте Морриса

Шесть крыс генетической линии Лонг-Эванс с возрастными нарушениями (AI) (которые охарактеризованы, как указано выше) тестируют на предмет сохранения ими в памяти новой пространственной информации в MWM в условиях различных вариантов обработки с использованием лекарственного средства/контроля (носитель в качестве контроля и две различные дозировки леветирацетама). Методика использования MWM практически такая же, как описано в примере 1. Специально в данном исследовании после учебных испытаний проводят, как описано ниже, испытание на сохранение в памяти.

Крысам AI предоставляют шесть учебных попыток за один учебный день с 60-секундными интервалами между каждой учебной попыткой в течение двух дней подряд. При каждой учебной попытке крыс выпускают в лабиринт из одной из четырех равноотстоящих стартовых позиций по периметру бассейна. Если во время любой попытки крыса не может обнаружить платформу для спасения в течение 90 сек, то экспериментатор направляет крысу к платформе, где она остается в течение 30 сек. За 30 мин и до 1 часа до проведения всех учебных попыток в каждый учебный день крыс AI предварительно подвергают обработке одним из трех условий использования лекарственного средства: 1) носитель как контроль (0,9%-ный физиологический раствор), 2) леветирацетам (5 мг/кг/день) и 3) леветирацетам (10 мг/кг/день); в виде внутрибрюшинных (i.p.) инъекций. Тех же самых шестерых крыс AI используют во всех исследованиях, так что каждое условие обработки тестируют на всех шести крысах. Кроме того, чтобы уравновесить любое потенциальное смещение, и расположение

платформы для спасения, и пространственные подсказки, окружающие водный лабиринт, различны для трех условий обработки. Таким образом, используя один набор местоположений и пространственных подсказок, двух крыс обрабатывают контрольным физиологическим раствором, двух крыс обрабатывают леветирацетамом (5 мг/кг/день) и двух крыс обрабатывают леветирацетамом (10 мг/кг/день). Используя второй набор местоположений и пространственных подсказок, двух крыс, получавших контрольный физиологический раствор в первом испытании, подвергают обработке либо леветирацетамом (5 мг/кг/день), либо леветирацетамом (10 мг/кг/день); двух крыс, предварительно подвергнутых обработке леветирацетамом (5 мг/кг/день) обрабатывают либо контрольным физиологическим раствором, либо леветирацетамом (10 мг/кг/день); и двух крыс, ранее получавших леветирацетам (10 мг/кг/день), подвергают обработке либо контрольным физиологическим раствором, либо леветирацетамом (5 мг/кг/день). Используя последний набор местоположений и пространственных подсказок, группы крыс вновь меняются местами таким образом, чтобы каждая группа подвергалась обработке в условиях, отличных от тех, в которых она подвергалась обработке ранее.

После второго дня обучения и завершения двенадцати учебных попыток (за два дня) крысу возвращают в ее клетку и помещают в виварий. После задержки в 24 часа от последней обучающей попытки крысам предоставляют одну пробную попытку ("тест на сохранение в памяти"), которая является таким же заданием с использованием MWM, как и учебные попытки, однако платформу для спасения удаляют.

В тесте на сохранение в памяти круглый бассейн MWM разделяют на 4 сектора. Конкретный сектор, куда помещают платформу для спасения в учебных попытках, обозначают как "целевой сектор". Конкретная область, в которую помещают платформу для спасения в учебных попытках, обозначают, как "целевую кольцевую зону". В тесте на сохранение в памяти, время, которое AI крыса проводит, плавая в целевом секторе, измеряют и затем наносят на график в виде процента от общего времени плавания. На фиг. 2 представлены результаты одного такого набора испытаний на сохранение в памяти. Измеряется также время, которое крыса AI проводит в целевой кольцевой зоне. На фиг. 2 представлены результаты одного такого набора испытаний на сохранение в памяти. Данные о количестве времени собирают для всех трех условий медикаментозной обработки.

В тесте на сохранение в памяти, результаты которого представлены на фиг. 2, время, которое крысы AI провели в целевом секторе, составляет приблизительно 25%, что эквивалентно эффективности выполнения теста, когда они не сохраняют память о месте расположения платформы. Указанная эффективность существенно не улучшается в группе, получавшей леветирацетам с дозой 5 мг/кг/день. Однако группа, получавшая леветирацетам с дозой 10 мг/кг/день, продемонстрировали значительное улучшение памяти, по сравнению с крысами, подвергавшимися обработке носителем в качестве контроля, о чем свидетельствует заметное увеличение времени, проводимого в целевом секторе, до приблизительно 35% от общего времени плавания в бассейне (см. фиг. 2). Такой уровень эффективности выполнения теста эквивалентен эффективности выполнения теста для молодых крыс и не имеющих возрастных нарушений крыс, указывая на то, что лечение с дозой 10 мг/кг/день леветирацетама привело к значительному восстановлению способности крыс AI выполнять указанный тест в MWM. Эффективность лечения с дозой 10 мг/кг/день леветирацетама заметна также для времени, проведенном в целевой кольцевой зоне (см. фиг. 2).

Результаты в радиальном лабиринте

Эффект леветирацетама на сохранение пространственной памяти для крыс с

возрастными нарушениями (AI) оценивают в процессе изучения поведения в радиальном лабиринте (RAM), используя носитель в качестве контроля и пять различных дозировок леветирацетама (1,25 мг/кг/день, 2,5 мг/кг/день, 5 мг/кг/день, 10 мг/кг/день и 20 мг/кг/день). Поведенческие задания в RAM проводят на десяти крысах AI. Все шесть условий обработки тестируют на всех десяти крысах, как описано выше для теста в MWM.

Используемое устройство RAM состоит из восьми расположенных на равных расстояниях рукавов. Приподнятый рукав лабиринта (7 см шириной и 75 см в длину) выступает из каждой грани восьмиугольной центральной платформы (диаметр 30 см, высота 51,5 см). Прозрачные боковые стенки на рукавах имеют 10 см в высоту и наклонены под углом 65°, образуя корыто. Лунка для пищи (диаметром 4 см, 2 см глубиной) располагается на удаленном конце каждого рукава. В качестве награды используют Froot Loops™ (Kellogg Company). Блоки, сконструированные из Plexiglas™ (30 см в высоту и 12 см в ширину), могут устанавливаться таким образом, чтобы препятствовать проникновению в любой из рукавов. Вокруг лабиринта устанавливают многочисленные дополнительные подсказки.

Крыс AI вначале подвергают предварительным подготовительным испытаниям (Chappell et al., *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Предварительные подготовительные испытания включают фазу привыкания (4 дня), фазу обучения на стандартных заданиях взять - унести (18 дней), другую фазу обучения (14 дней), во время которой между презентацией подмножества рукавов, назначенного экспериментатором (например, 5 рукавов доступны и 3 рукава заблокированы) вводят небольшую задержку, и завершением задания взять - унести в восьмирукавном лабиринте (т.е. когда все восемь рукавов доступны).

В фазе привыкания крысы знакомятся с лабиринтом в ходе 8-минутного сеанса в течение четырех дней подряд. В каждой из этих сессий награды в виде пищи разбрасывают по всему RAM, вначале в центре платформы и в рукавах, а затем постепенно сосредотачивают награды в рукавах. После указанной фазы привыкания, используют стандартную методику обучения, при которой шарик пищи располагают в конце каждого рукава. Крысам предоставляют одну попытку каждый день в течение 18 дней. Каждое ежедневное испытание прекращается, когда получены все восемь гранул пищи или же в том случае, когда либо было сделано 16 выборов, либо прошло 15 мин. После завершения этой фазы обучения, проводят вторую фазу обучения, при которой требования к памяти увеличивают за счет использования небольшой задержки при проведении испытаний. В начале каждого испытания три рукава восьмирукавного лабиринта блокируют. Крысам позволяют получить еду из пяти рукавов, доступ к которым был разрешен в течение этой начальной 'информационной фазы' тестирования. Крыс затем удаляют из лабиринта на 60 сек, в течение которых барьеры из лабиринта удаляют, предоставляя тем самым доступ ко всем восьми рукавам. Крыс помещают обратно на центральную платформу и позволяют получить остальные награды в виде пищи во время этой 'фазы сохранения в памяти' проведения испытаний. Идентичность и конфигурация заблокированных рукавов различается в разных испытаниях.

Регистрируют число "ошибок", которые крысы AI делают во время фазы теста на сохранение в памяти. Ошибка во время испытания происходит в том случае, когда крысы заходят в рукав, из которого пища уже была получена в компоненте испытания с предварительной задержкой, или когда они вновь посещают рукав в сессии после задержки, которые они уже посетили.

После завершения предварительного подготовительного теста, крыс подвергают испытаниям с более длительными интервалами задержки, в частности, с одночасовой

задержкой между информационной фазой (презентация с некоторыми заблокированными рукавами) и тестом на сохранение в памяти (презентация всех рукавов). Во время интервала задержки крысы удаляют из лабиринта в комнату, где проводится тестирование, на тележках в индивидуальных клетках. Крысы AI предварительно за 30-40 минут до проведения ежедневных испытания подвергают однократной обработке в одном из шести следующих условий: 1) носитель в качестве контроля (0,9%-ный физиологический раствор), 2) леветирацетам (1,25 мг/кг/день), 3) леветирацетам (2,5 мг/кг/день), 4) леветирацетам (5 мг/кг/день), 5) леветирацетам (10 мг/кг/день), 6) леветирацетам (20 мг/кг/день); в виде внутрибрюшинной (i.p.) инъекции. Инъекции вводят через день с промежуточными днями вымывания препарата из организма. Каждую крысу AI подвергают обработке во всех шести условиях в течение 23 дней проведения испытаний. Чтобы уравновесить любые потенциальные смещения, действие препарата оценивают с помощью серии возрастающих - убывающих доз в серии, в частности, первую серию доз назначают в порядке возрастания, а затем повторяют в порядке убывания. Таким образом, каждую дозу определяют дважды.

Параметрические статистики (парные t-критерии) используют для сравнения эффективности выполнения крысами AI теста в RAM на сохранение в памяти в варианте одночасовой задержки и в контексте различных доз леветирацетама и носителя в качестве контроля (см. фиг. 3). Среднее число ошибок, совершенных при проведении испытаний, значительно меньше для обработки леветирацетамом с дозой 5 мг/кг/день (среднее количество ошибок \pm стандартная ошибка среднего (SEM) = $0,75 \pm 0,32$) и 10 мг/кг/день (среднее количество ошибок \pm SEM = $0,80 \pm 0,27$), чем при использовании носителя в качестве контроля (среднее количество ошибок \pm SEM = $2,00 \pm 0,42$). По сравнению с носителем в качестве контроля, лечение леветирацетамом значительно улучшает эффективность памяти при дозе 5 мг/кг/день ($t(9) = 2,18$, $p=0,057$) и 10 мг/кг/день ($t(9)=2,37$, $p=0,042$).

Радиальный рукавный лабиринт также используют для оценки эффекта комбинированной терапии с леветирацетамом (внутрибрюшинное введение) и вальпроатом (подкожное введение). Леветирацетам сам по себе эффективно снижает количество ошибок у крыс AI в радиальном лабиринте с дозами 5-10 мг/кг дозы, но не с дозами 1,25 мг/кг или 2,5 мг/кг. Вальпроат сам по себе эффективен с дозой 100 мг/кг, но не с дозой 25 мг/кг или 50 мг/кг. См. фиг. 4. Однако сочетание двух указанных препаратов дает синергический эффект. Совместное введение 50 мг/кг вальпроата и 2,5 мг/кг леветирацетама, которое не является эффективной дозой ни для одного из препаратов при введении по отдельности, приводит к сокращению числа ошибок при выполнении задания в радиальном лабиринте. Этот же результат получен при еще более низкой дозе 1,25 мг/кг леветирацетама в сочетании с 50 мг/кг вальпроата. См. фиг. 5. Изоболограмма дозировок леветирацетама и вальпроата подтверждает, что эффект от комбинированного введения 50 мг/кг вальпроат и 1,25 мг/кг леветирацетама (VPA 50 + LEV 1,25; незаполненный кружок) является синергическим (сверхаддитивным) эффектом. Совместное введение 50 мг/кг вальпроата и 2,5 мг/кг леветирацетама (VPA 50 + LEV 2,5; темный кружок), с другой стороны, дает простой аддитивный эффект, на что указывает расположение его на линии. См. рис. 6.

Для расчета эквивалентной дозы для человека (HED) для дозировки леветирацетама, с целью лечения возрастных когнитивных нарушений у людей, авторы настоящего изобретения использовали формулу HED (мг/кг) = доза для крысы (мг/кг) \times 0,16 (см. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research), поэтому доза 5 мг/кг/день для

крыс эквивалентна дозе 0,8 мг/кг/день для людей, а доза 10 мг/кг/день для крыс эквивалентна дозе 1,6 мг/кг/день для людей.

Пример 3: Действие леветирацетама на людей с аМСИ

5 Проводят межсубъектные испытания продолжительностью 8 недель с участием 17 субъектов, страдающих от вызывающего потерю памяти умеренного когнитивного нарушения (аМСИ), и 17 подобранных по возрасту субъектов из контрольной группы, используя низкие дозы лечения леветирацетамом. В ходе исследования каждый субъект аМСИ получает лечение с использованием, как препарата, так и плацебо по отдельности в течение двух периодов продолжительностью две недели каждый, при этом порядок 10 обработки для различных субъектов аМСИ уравнивается (см. фиг. 7). Подобранные по возрасту субъекты из контрольной группы, получающие плацебо, служат дополнительным контролем. Данные когнитивного тестирования и функциональной магнитно-резонансной томографии получают для субъектов по прошествии каждого двухнедельного периода приема препарата или плацебо.

15 Участники и определение клинических характеристик

17 пациентов-правшей, страдающих от аМСИ, набирают в Центре исследований болезни Альцгеймера (ADRC) больницы Джона Хопкинса и из других направленных к врачу пациентов. Дополнительно 17 здоровых добровольцев-правшей набирают из 20 общего фонда контрольных участников в ADRC и из других направленных к врачу пациентов. Со всеми участниками проводят беседу по телефону относительно когнитивного статуса, чтобы определить, смогут ли они удовлетворить критериям включения в исследование (в том числе критериям для MRI сканирования). Все участники затем проходят неврологическое, психиатрическое и нейропсихологическое обследование с использованием стандартных приборов и методов. Психиатрическая экспертиза 25 включает проведение Структурированного клинического интервью для DSM-IV расстройства I оси и опрос по Клинической шкале оценки деменции (CDR). Все пациенты, страдающие от аМСИ, имеют CDR показатель 0,5. Диагностика аМСИ основана на критериях, предложенных Petersen et al. (см., в частности, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease," Oxford University Press, N.Y. (2003)), которые включают 30 жалобы на память (подтвержденные информатором), нарушение функции памяти при тестировании (1,5 стандартных отклонения ниже нормы) при сохранении когнитивных функций (в пределах 1 стандартного отклонения от нормы), отсутствие снижения функциональных способностей и отсутствие слабоумия. Заключительный диагноз аМСИ ставится путем клинического консенсуса. Критерии исключения включают большие 35 неврологические или психические расстройства, травму головы с потерей сознания, историю употребления наркотиков или наркотической зависимости и общие противопоказания к исследованию методом MRI (например, наличие кардиостимулятора, петли аневризмы, клаустрофобия). Каждому пациенту, страдающему от аМСИ, требуется при проведении исследований иметь партнера (т.е., 40 информатора), который сможет предоставить информацию о ежедневных функциях пациента и подтвердить, что лекарства принимаются надлежащим образом. См. фиг. 18A и 18B.

Посещение врача для проведения обследования: Обследование включает 4 посещения 45 врача в течение 8 недель (см. фиг. 7). Базовый визит проводится с целью проведения медицинских, неврологических, психиатрических и нейрокогнитивными оценок. Посещения 1 и 2 идентичны базовому посещению, но включают сессии fMRI. Посещение после выведения препарата из организма, которое приурочено к концу 4-недельного периода выведения препарата, проводится с тем, чтобы дать краткую клиническую

оценку и инициировать вторую фазу назначения препарата или плацебо.

Базовое посещение: Во время визита, с целью проведения отбора, от пациента (или информатора в случае пациента с МСИ) получают информированное согласие. Пациент и информатор принимают участие в стандартизированном клиническом интервью, которое используется для определения степени функциональных нарушений пациента в повседневной жизни на основе Клинической шкалы оценки деменции (CDR). Получают медицинскую, неврологическую и психиатрическую историю пациента (в том числе проводят рассмотрение текущих используемых лекарственных препаратов), а также семейную историю деменции. Проводят краткое медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование (включая жизненно важные функции). Берут кровь для выполнения стандартных лабораторных тестов, необходимых для определения, соответствует ли пациент критериям включения в исследование. Пациент проходит повторное обследование на противопоказания к MRI-сканированию с использованием стандартной формы, разработанной в Kirby Imaging Center. Проводят краткое тестирование когнитивных способностей (описано ниже в разделе, посвященном нейропсихологической оценке). Указанные исследования используют для определения того, отвечает ли пациент критериям включения в исследование. Все завершается заполнением стандартизированных форм. Если пациент отвечает критериям включения в исследование, то пациент получает исследуемый препарат (препарат или плацебо, случайный выбор), а также инструкции, как препарат должен приниматься. Пациенту сообщают о возможных мыслях о самоубийстве, и советуют прекратить прием препарата и немедленно обратиться к участвующему в исследовании врачу, если подобное происходит.

Посещение 1: В конце первого 2-недельного периода приема препарата/плацебо, который проходит после Базового посещения, медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование и когнитивное тестирование повторяют. Проводят также клиническое обследование на предмет суицидальных настроений. Вновь берут кровь, чтобы повторить стандартные тесты и определить, имеются ли какие-либо изменения, связанные с медикаментозным лечением; определяют также уровень леветирацетама в крови пациента. Все лекарственные средства, которые были предоставлены при Базовом посещении (препарат или плацебо), собираются, и оценивают соблюдение пациентом режимов медикаментозного лечения. В тот же день, либо непосредственно до проведения или сразу же после проведения клинической оценки, проводят первую сессию fMRI (с когнитивными тестами). Во время этого посещения пациенты завершают первый период лечения.

Посещение после выведения препарата из организма: По окончании периода выведения препарата из организма (4 недели), который проходит после Посещения 1, пациента подвергают краткому медицинскому обследованию, в том числе проводят медицинскую и психиатрическую оценку. Берут кровь для определения уровня леветирацетама в крови (чтобы подтвердить выведение препарата из организма). Пациенту дают новое лекарственное средство (препарат или плацебо, чередуя его с тем, который был назначен в предыдущий период лечения) для проведения заключительной фазы исследования и инструктируют о том, как препарат должен приниматься.

Посещение 2: Приблизительно по прошествии 2 недель после Посещения после выведения препарата из организма (т.е. через 2 недели после начала второго периода лечения) медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование и когнитивное тестирование повторяют. Пациента обследуют в клинике на предмет суицидальных

настроений. Вновь берут кровь, чтобы повторить стандартные тесты и определить, имеются ли какие-либо изменения, связанные с медикаментозным лечением; определяют также уровень леветирацетама в крови пациента. Все лекарственные средства, которые были предоставлены при Посещении после выведения препарата из организма, собираются, и оценивают соблюдение пациентом режимов медикаментозного лечения. В тот же день, либо непосредственно до проведения или сразу же после проведения клинической оценки, проводят вторую сессию fMRI (с когнитивными тестами).

Нейропсихологическая оценка

Все участники проходят нейропсихологическое обследование во время оценки эффективности лечения (Посещения 1 и 2), а также при Базовом посещении. Оценка проводится вне сканера и включает тест Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974) и субтест вербальных парных ассоциаций, субтест смысловой памяти, субтест визуального воспроизведения по исправленной шкале памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997) и тест визуальной ретенции Бентона, так как подобные задания наиболее чувствительны к функции медиальной поверхности височной доли и к ранним проблемам с памятью (Marquis et al., 2002 и Masur et al., 1994). Кроме того, пациентов просят выполнить тесты на предмет обследования нескольких общих когнитивных функций, такие как тесты для оценки общего психического состояния, исполнительных функций, внимания и общей способности давать названия. Все нейропсихологические тесты проводятся обученными научными сотрудниками в течение 60-минутной сессии. Поскольку три нейропсихологических обследования в данном исследовании проходят за период 8 недель, то используют различные версии нейропсихологических тестов, чтобы свести к минимуму зависимость от теста специфические практические эффекты. Если необходимо пациенту, предусматривают перерывы при проведении теста.

Назначение лекарственного средства

Как описано выше, период медикаментозного лечения занимает две недели до Посещения 1 или 2 (с двухнедельным периодом, предшествующим другому Посещению, который является фазой приема плацебо). Для пациентов, получающих медикаментозное лечение, используют половину таблетки с насечкой, содержащей 250 мг леветирацетама, чтобы доза составляла 125 мг/кг два раза в день, что соответствует приблизительно 3,6 мг/кг/день (если допустить, что вес среднего взрослого человека составляет 70 кг).

Все препараты лекарственного средства и плацебо готовят с распределением 1:1. В аптеке пациентов рандомизируют по мере их обращения за лекарством и сохраняют список назначения лекарственных средств.

Леветирацетам быстро и почти полностью всасывается после перорального приема внутрь, и его биодоступность не зависит от питания. Период полураспада леветирацетама в плазме составляет приблизительно 7 ± 1 час (ожидается, что это время составит 9-10 час у пожилых людей вследствие снижения функции почек). Поглощение является быстрым, при этом пиковая концентрация в плазме наблюдается приблизительно через 1 час после перорального введения. Устойчивое состояние может быть достигнуто через 2 дня при дозировании несколькими дозами дважды в день.

Типичная начальная доза леветирацетама при лечении эпилепсии у человека составляет 500 мг два раза в день, что приблизительно соответствует 4,3 мг/кг/день. Затем дозу увеличивают до оптимальной эффективной дозы, которая составляет до 50 мг/кг/день. Таким образом, доза, используемая в данном эксперименте, составляет четверть от минимальной дозы для человека, которая используется для лечения эпилепсии.

Предусмотрены еще более низкие дозы, например, 25-60 мг дважды в день, исходя

из результатов предыдущих исследований на животных, которые указывают на эффективность низких доз. Наиболее высокие эффективные дозы леветирацетама, которые использованы в животной модели, составляют 5-10 мг/кг (в экстренном случае). Эквивалентную дозу для человека (HED) рассчитывают, как описано выше, и указанная
5 доза для лечения возрастных когнитивных нарушений у людей эквивалентна 0,8-1,6 мг/кг/день (или 28-56 мг два раза в день).

Сбор данных MRI

Изображения получают с использованием методов высокого разрешения, разработанные в Stark laboratory. Данные собирают на сканере Phillips 3 Tesla (Эйндховен,
10 Нидерланды), оснащенном 8-канальной катушкой для головы SENSE (Sensitivity Encoding), который размещен в F.M. Kirby Research Center for Functional Brain Imaging в институте Kennedy Krieger Institute (Baltimore, MD). Эхо-планарные изображения высокого разрешения получают с помощью матрицы сбора данных 64×64, время повторения составляет 1500 миллисекунд, время эхо составляет 30 миллисекунд, угол отклонения
15 вектора составляет 70 градусов, фактор SENSE равен 2, а изотропное разрешение без зазора составляет 1,5 мм × 1,5 мм × 1,5 мм. Получают девятнадцать косых срезов, параллельных главной продольной оси гиппокампа, и охватывают с двух сторон всю область медиальной поверхности височной доли. В дополнение к функциональным сканированиям получают структурные сканы MPRAGE мозга в целом (параметры: 150
20 косых срезов, изотропное разрешение 1 мм).

Анализ изображений

Анализ данных проводят, используя программное обеспечение Analysis for Functional Neuroimages (AFNI, версия 2008_07_18_1710). Изображения сначала совместно регистрируют для коррекции движения головы при поперечном и продольном
25 сканировании. Экспозиции, в которых отмечается значительное количество элементарных актов движения (вращение больше чем на 3 градуса или сдвиг на 2 мм в любом направлении относительно предварительной экспозиции), плюс и минус один повтор за 1,5 сек, из анализа исключают. Структурные анатомические данные регистрируют в стандартном стереотаксическом промежутке (Talairach & Tournoux,
30 1988), и те же самые параметры затем применяют для функциональных данных. Получают поведенческие векторы, чтобы промоделировать различные типы исследований.

Метод ROI-LDDMM (пластическое диффеоморфное количественное картографирование представляющих интерес областей), который представляет собой
35 метод межсубъектного выравнивания, повышает возможности мультисубъектных региональных fMRI исследований, путем фокусирования энергии выравнивания именно на ROIs (представляющих интерес областях), а не любых других участках головного мозга. Прежде всего, анатомические и функциональные сканирования всех субъектов нормируют по атласу Talairach, используя AFNI. Субрегионы медиальной поверхности
40 височных долей и гиппокампа (двусторонняя энторинальная область коры, околоносовая область коры, парагиппокампальная область коры, СА3/зубчатая область, область СА1 и подлежащая ткань) на MPRAGE сканах сегментируются в трех измерениях. Метки для области СА3 и зубчатой извилины (DG) объединяют. Анатомически определенные ROIs затем используют для расчета ROI-LDDMM
45 преобразования 3D векторного поля для каждого пациента с использованием настроенного для него шаблона на основе среднего значения для всего образца, протестированного как целевой. Преобразования ROI-LDDMM для ROIs каждого отдельного пациента затем используют для построения карт подгоночных

коэффициентов.

Группу данных анализируют с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA), используя типы испытаний и группу в качестве постоянных факторов, а пациента в качестве случайного фактора, внесенного в группу. Используют
 5 максимальную пороговую величину $p < 0,05$ вместе с пространственным порогом в 10
 объемных элементов изображения для определения функциональных ROIs для общих
 F-статистических показателей. Такой подход, в отличие от прямого попарного сравнения
 контраста, снижает систематическую ошибку отбора объемного элемента изображения,
 10 поскольку для объемного элемента изображения, который должен быть выбран,
 разрешены любые различия среди разных условий. Указанный порог затем объединяют
 с анатомическими сегментации, чтобы он включал лишь объемные элементы
 изображения внутри представляющих интерес областей. Это позволяет исключить
 объемные элементы изображения, которые не изменяются с любыми из факторов
 модели, и эффективно ограничить анализ объемных элементов изображения,
 15 показывающих какие-либо изменения в условиях задания или группы. Объемные
 элементы изображения внутри каждой функциональной ROI свертывают для
 дальнейшего анализа.

Когнитивные тесты во время fMRI сканирований при Посещениях 1 и 2

Активность медиальной поверхности височной доли пациента измеряется с помощью
 20 функционального MRI во время выполнения пациентом задания по 3-альтернативному
 отбору образцов по заранее установленному критерию, при котором участники
 просмотра видят новые, повторные и аналогичные ("приманка") раздражители.
 Расширение The Psychophysics Toolbox в Matlab 7.0 (The Math Works, Natick, MA)
 используют для презентации раздражителей и сбора поведенческих данных.
 25 Раздражителями являются цветных фотографий обычных предметов. Каждому
 участнику предоставляется серия попыток во время сессий функциональной
 визуализации, при этом каждая серия включает смесь трех типов пар изображений:
 похожие пары, идентичные пары и не отвлеченные пленки. Указанные пары
 изображений полностью рандомизированы в течение всей попытки и их презентуют
 30 по отдельности в виде серии изображений (см. фиг. 10A). Участникам поручают сделать
 заключение, является ли каждый увиденный объект новым, старым или аналогичным.
 Особый интерес представляют собой ответы участников, когда им презентуют вторую
 пару аналогичных объектов ("приманка"; Фиг. 10B). Правильная идентификация
 пациентом раздражителя-приманки как "похожий", является бихевиоральным
 35 подтверждением разделения изображений, т.е. разделение подобных практических
 знаний на отдельные непересекающиеся презентации. Однако неправильная
 идентификация раздражителя-приманки как "старый" или "новый" указывает на
 неудачное разделение изображений.

Идентификация раздражителя-приманки как "старый" обозначает, что пациент
 40 сфокусирован на сходстве между раздражителем-приманкой и ранее показанным членом
 пары изображений. Идентификация раздражителя-приманки как "новый" указывает,
 что пациент также не смог вспомнить ранее показанный член пары изображений.
 Каждая серия также включает ряд базовых испытаний, в которых используют
 проверочные задания на перцептивное разделение, которые, как известно, позволяют
 45 провести более низкую и более стабильную оценку базовой активности медиальной
 поверхности височной доли (Stark & Squire, 2001 FNAS; Law et al., 2005).

Обзор уровня активности различных субобластей медиальной поверхности височной
 доли во время проведения когнитивного теста, который измеряют с помощью fMRI,

показывает, что у аМСІ пациентов во время выполнения заданий на проверку памяти отмечаются гиперактивные участки DG/CA3 и у них наблюдается пониженная активность в энторинальной области коры, по сравнению с людьми из подобранной им по возрасту контрольной группы.

5 Авторы настоящего изобретения оценивают уровень активности в DG/CA3 при успешных решениях при проведении оценки памяти в контрольной группе и среди аМСІ пациентов. Среднюю активность рассчитывают из усредненного значения активности, измеряемой с помощью fMRI во время презентации раздражителя-приманки, правильно идентифицированного пациентом как "похожий", и калибруют для
10 определения базовой активности. Фиг. 8А показывает, что аМСІ пациенты проявляют DG/CA3 гиперактивность при принятии этих решений ($p=0,013$). Однако фиг. 8В показывает, что лечение с помощью леветирацетама снижает DG/CA3 гиперактивность у аМСІ пациентов ($p=0,037$). Уровень активности у аМСІ пациента, получавшего препарат, фактически нормализуется в такой степени, что он становится статистически
15 неотличимым от активности субъектов контрольной группы, получавших плацебо. См. фиг. 8С для средних значений активности, приведенных на фиг. 8А и 8В.

Уровень активности в ЕС во время успешных решений при проведении оценки памяти значительно ниже для аМСІ пациентов, получавших плацебо, по сравнению с контрольной группой ($p=0,003$). См. фиг. 9А. Тем не менее, лечение с применением
20 леветирацетама нормализует активность у пациентов аМСІ так же и в области ЕС. См. фиг. 9В. Лечение с применением леветирацетама повышает ЕС активность в процессе оценки памяти у пациентов аМСІ, так что она становится статистически неотличимой от контрольных пациентов, получавших плацебо. См. фиг. 9В. См. фиг. 9С для средних значений активности, приведенных на фиг. 9А и 9В.

25 Нормализации DG/CA3 активности и ЕС активности в процессе оценки памяти благодаря лечению с помощью леветирацетама отражается в изменениях, которые наблюдаются в эффективности выполнениями аМСІ пациентами когнитивных заданий. При лечении с использованием плацебо аМСІ пациенты выполняют задание хуже, чем субъекты контрольной группы, намного реже правильно определяя раздражители-
30 приманки как "подобный" и намного чаще некорректно идентифицируя их как "старый" ($p=0,009$). См. фиг. 11. Тем не менее, эффективность выполнения заданий аМСІ пациентами значительно улучшается при лечении леветирацетамом. См. фиг. 12. Взаимодействие более корректных идентификаций "похожий" с менее неправильными идентификациями "старый" при медикаментозном лечении приводит к значительному
35 улучшению в выполнении указанного задания для проверки памяти ($p=0,039$). См. фиг. 13 для таблицы данных, приведенных на фиг. 11 и 12.

Эффективность выполнения заданий субъектами контрольной группы, получавшими плацебо, и аМСІ пациентами, получавшими лечение с помощью препарата или плацебо, сравнивают и в других обычных когнитивных тестах, таких как тест Бушке на
40 селективное запоминание - Отсроченное припоминание (фиг. 14А и 14В), тест визуальной ретенции Бентона (фиг. 15А и 15В), тест по методу вербальных парных ассоциаций - Узнавание (фиг. 16А и 16В) и тест по методу вербальных парных ассоциаций - Отсроченное припоминание (фиг. 17А и 17В). Все указанные тесты аМСІ пациенты, получавшие плацебо, выполняют хуже, чем субъекты в контрольной группе, получавшие
45 плацебо, и лечение леветирацетамом не улучшает эффективность выполнения тестов аМСІ пациентами.

Существует целый ряд возможных причин, почему лечение леветирацетамом не улучшает эффективность аМСІ пациентов при выполнении указанных других

когнитивных тестов. Задание по 3-альтернативному отбору образцов по заранее установленному критерию, которое проводят в процессе fMRI исследования, представляет собой задание, которое особенно чувствительно к функции DG/CA3. Таким образом, эффективность выполнения пациентами данного задания может быть наиболее приспособлена к изменениям в активности DG/CA3, как результата лечения леветирацетамом. Кроме того, aMCI пациенты получают леветирацетам всего две недели до проведения когнитивных тестов. Предполагается, что медикаментозное лечение продолжительностью более двух недель, например, в течение 16 недель или 8 месяцев, приведет к повышению эффективности. Наконец, сравнительные исследования на животных (см. пример 1) показывают, что даже более низкая доза могла бы быть более эффективной. Доза для человека, составляющая 125 мг два раза в день, эквивалентна дозе для крыс 22,3 мг/кг/день. Как показано в примере 2 и фиг. 3, 20 мг/кг леветирацетама является слишком большой дозой для крыс, и она не в состоянии улучшить эффективность выполнения крысами AI задания в радиальном лабиринте. Эффективные дозы леветирацетама, использованные в животной модели, составляют 5-10 мг/кг. Эквивалентная доза для человека (HED), пересчитанная из оптимальной дозы для крысы, составляет 0,8-1,6 мг/кг/день. Подобная доза приводит к назначению дозы 28-56 мг два раза в день (что существенно ниже, чем доза 125 мг два раза в день, используемой в данном исследовании). Таким образом, предполагается, что aMCI пациенты продемонстрируют дальнейшую нормализацию DG/CA3 активности и EC активности, а также дальнейшее повышение эффективности при выполнении когнитивных тестов, если проводить их лечение с низкими дозами, которые соответствуют эффективной дозе для крысы, например, с дозами 25-60 мг леветирацетама два раза в день.

25

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС), у субъекта, нуждающегося в этом или находящегося в группе риска его возникновения, где расстройством ЦНС является вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией, при этом способ включает стадию введения указанному субъекту леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 125-250 мг в день.

2. Способ по п.1, где леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме, подходящей для пролонгированного высвобождения.

3. Фармацевтическая композиция для перорального введения один раз в сутки, содержащая 125-250 мг леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС), у субъекта, нуждающегося в этом или находящегося в группе риска его возникновения,

где леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме, подходящей для пролонгированного высвобождения,

где расстройством ЦНС является вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с

противоопухолевой терапией.

4. Способ задержки или замедления прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с расстройством ЦНС, у субъекта, нуждающегося в этом или находящегося в группе риска его возникновения, где расстройством ЦНС является вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией, при этом способ включает стадию введения указанному субъекту леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 125-250 мг в день.

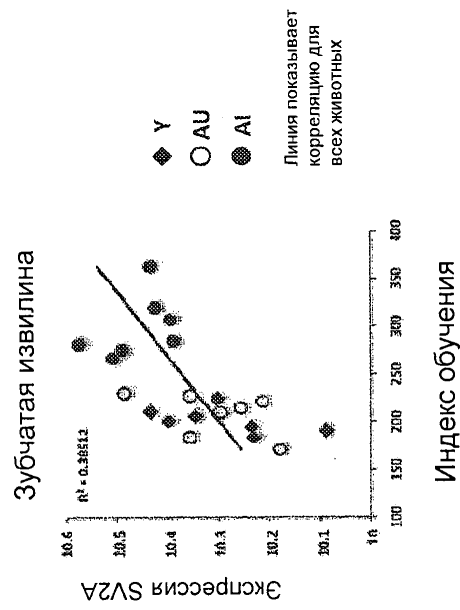
5. Способ уменьшения скорости снижения когнитивных способностей, связанного с расстройством ЦНС, у субъекта, нуждающегося в этом или находящегося в группе риска его возникновения, где расстройством ЦНС является вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией, при этом способ включает стадию введения указанному субъекту леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 125-250 мг в день.

6. Фармацевтическая композиция для перорального введения один раз в сутки, содержащая 125-250 мг леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, для задержки или замедления прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с расстройством ЦНС, у субъекта, нуждающегося в этом или находящегося в группе риска его возникновения, где леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме, подходящей для пролонгированного высвобождения, где расстройством ЦНС является вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией.

7. Фармацевтическая композиция для перорального введения один раз в сутки, содержащая 125-250 мг леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, для уменьшения скорости снижения когнитивных способностей, связанного с расстройством ЦНС, у субъекта, нуждающегося в этом или находящегося в группе риска его возникновения, где леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме, подходящей для пролонгированного высвобождения, где расстройством ЦНС является вызывающее потерю памяти умеренное когнитивное нарушение, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная фаза AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или когнитивное нарушение, связанное с противоопухолевой терапией.

198876RU

1/21



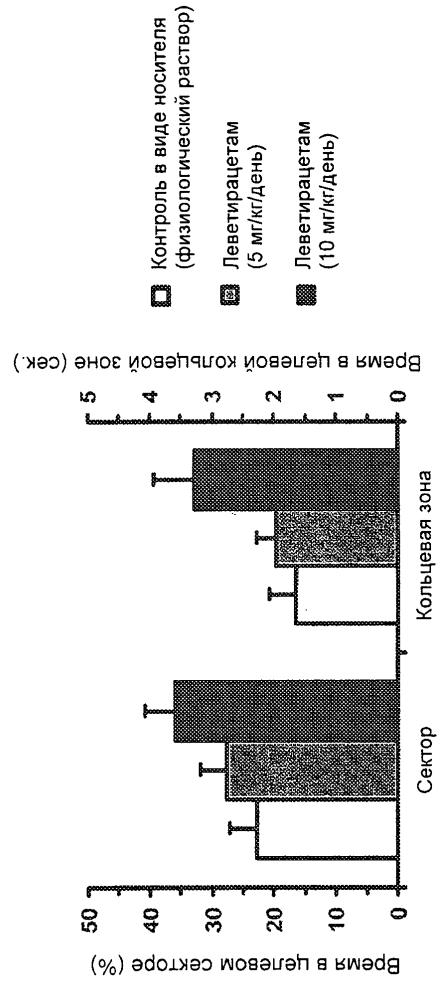
Корреляция:

Все г = 0.62

Пожилые: г = 0.61

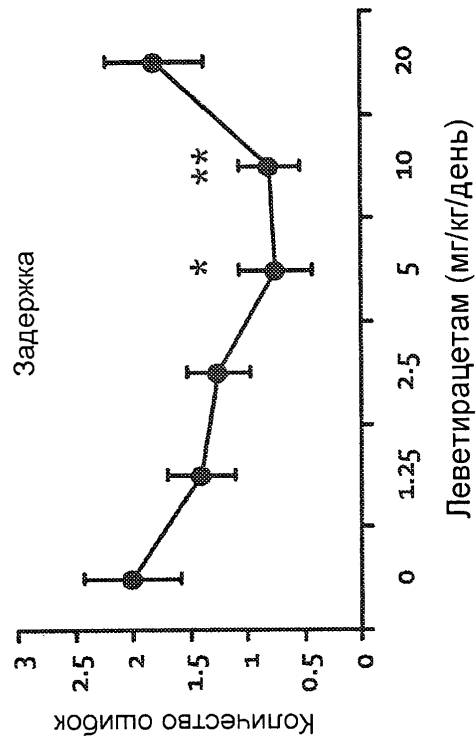
ФИГ. 1

2/21



ФИГ. 2

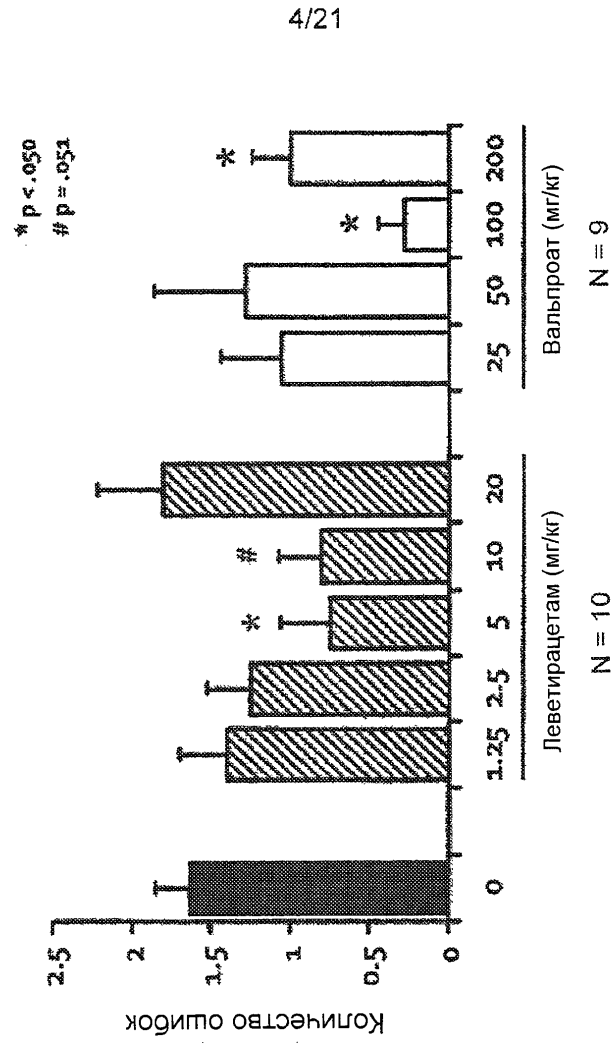
3/21



* $t(9) = 2.18, p = 0.057$

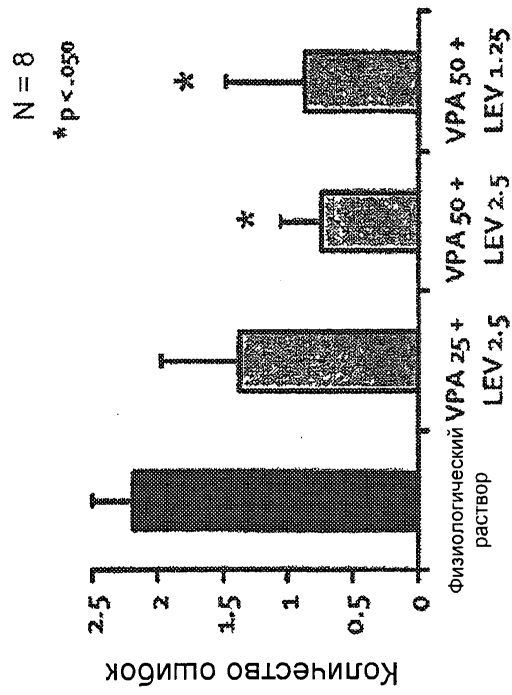
** $t(9) = 2.37, p = 0.042$

Фиг. 3



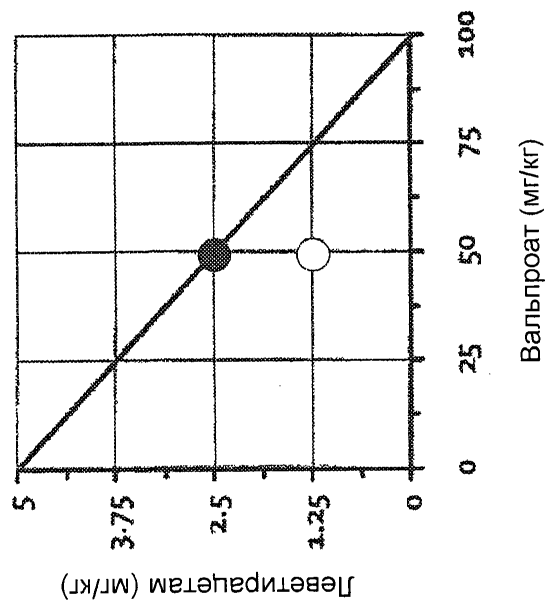
Фиг. 4

5/21



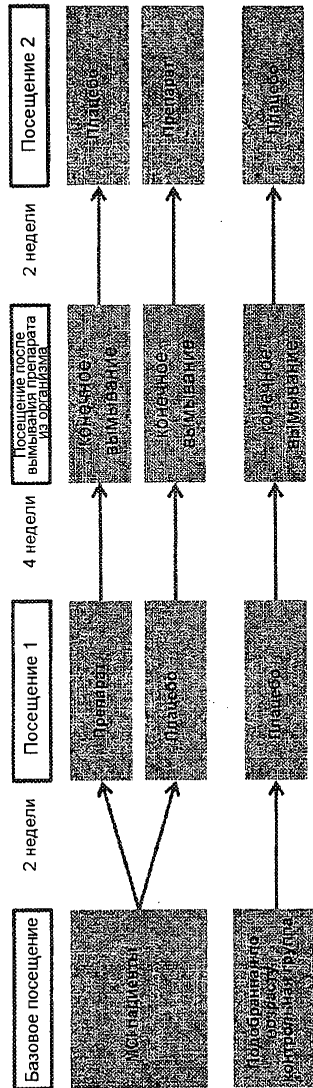
ФИГ. 5

6/21



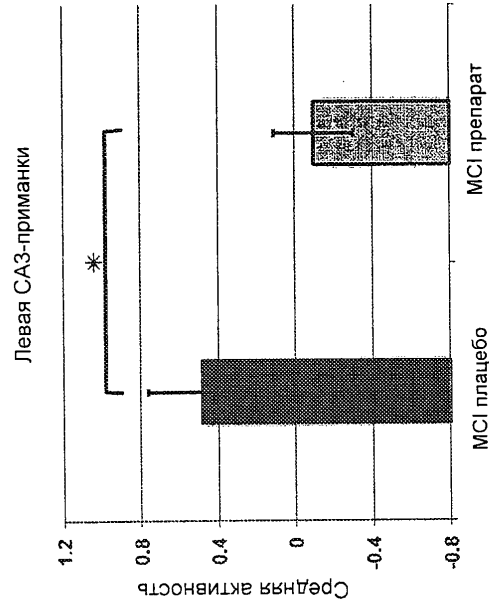
Фиг. 6

7/21



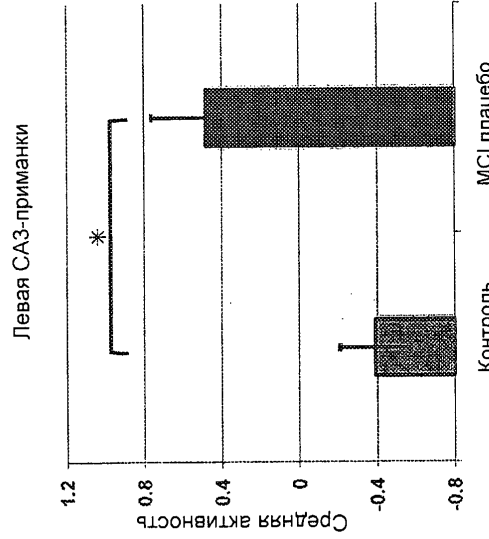
Фиг. 7

8/21



*Парный t-тест: $t = 2.276$, $p = 0.037$

Фиг. 8B



*Независимый t-тест: $t = -2.636$, $p = 0.013$

Фиг. 8A

9/21

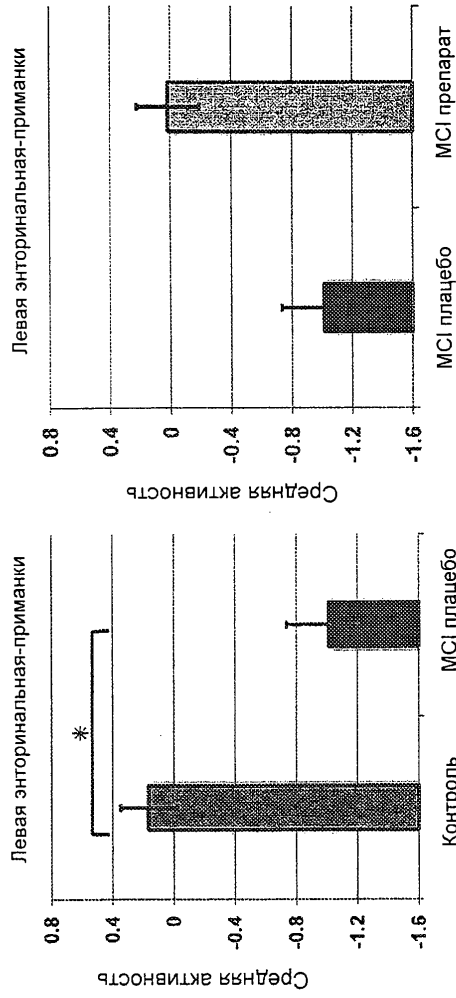
Левая САЗ-приманки

Группа	Средняя активность	Стандартная ошибка
Контроль	0.39129	0.182628
МС1-плацебо	0.48440	0.277487
МС1-препарат	0.09653	0.205892

Фиг. 8С

10/21

fMRI энторинальная активация в сопровождающемся
потерей памяти МСІ нормализуется при медикаментозном лечении



* Независимый t-тест: $t = 3.278$, $p = 0.003$

* Парный t-тест: $t = -1.600$, $p = 0.129$

ФИГ. 9А

ФИГ. 9В

11/21

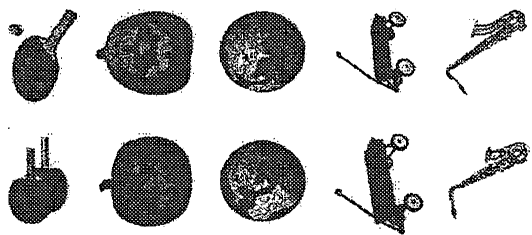
Левая энторинальная-приманки

Группа	Средняя активность	Стандартная ошибка
Контроль	0,016244	0,243864
МС1 плацебо	-1,01273	0,329062
МС1 препарат	0,016291	0,241769

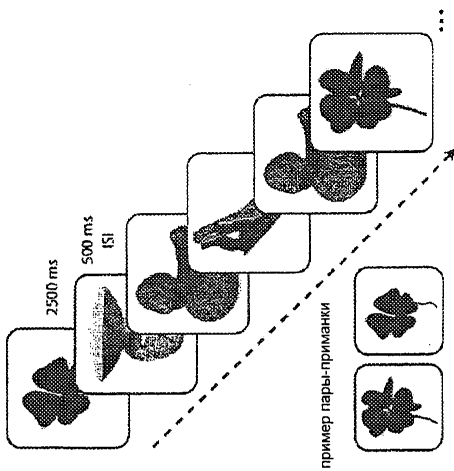
Фиг. 9С

12/21

Сниженная память в заданиях, требующих разделения изображений

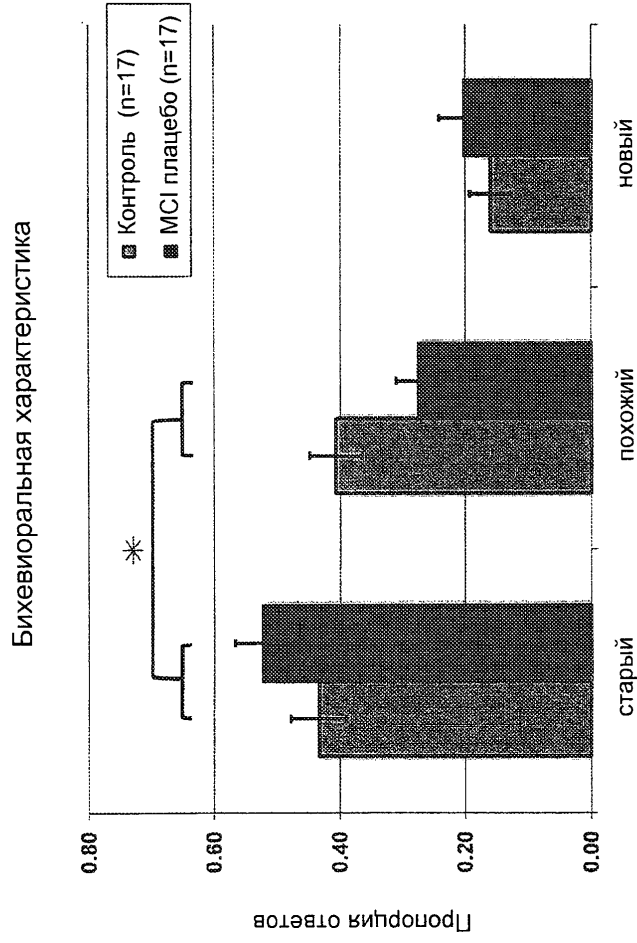


Фиг. 10В



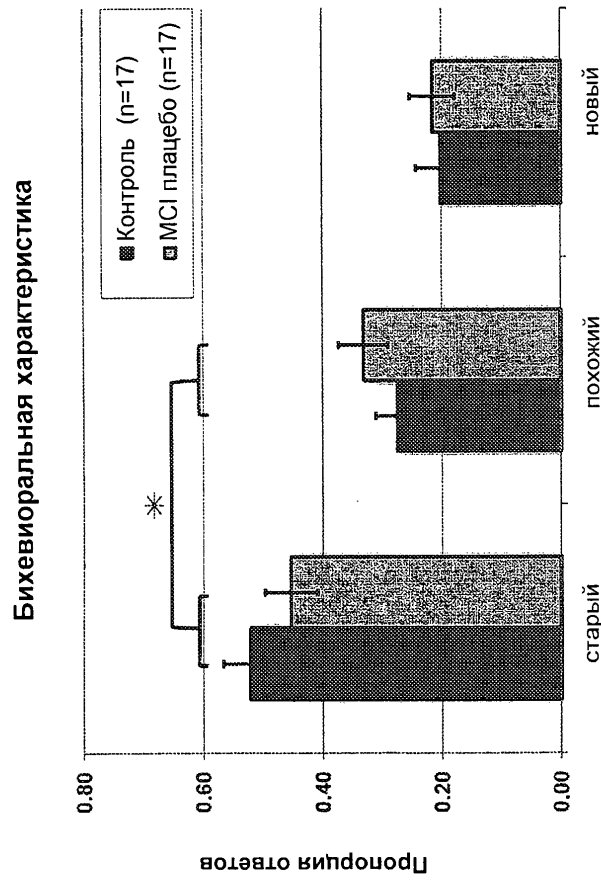
Фиг. 10А

13/21



Контрольная группа по сравнению с МСІ плацебо по критерию "старый против похожего": $F=7.687$, $p = 0.009$

ФИГ. 11



МСІ препарат по сравнению с МСІ плацебо по критерию "старый против похожего": $F=5.028$, $p = 0.039$

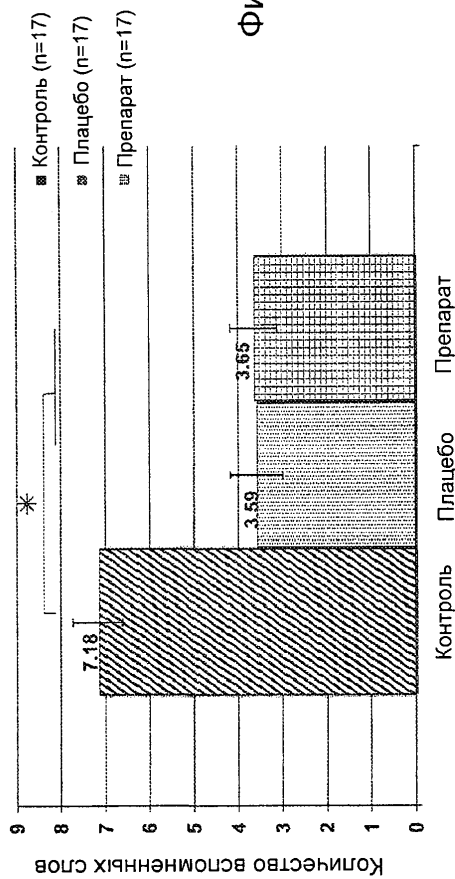
ФИГ. 12

Бихевиоральная характеристика

Контрольные субъекты	Пропорция ответов	Стандартная ошибка
Старый	0.466676	0.04226
Похожий	0.406771	0.04135
Новый	0.489363	0.03312
МС1-плацебо субъекты	Пропорция ответов	Стандартная ошибка
Старый	0.52262	0.04871
Похожий	0.27349	0.03956
Новый	0.20138	0.04578
МС1-препарат субъекты	Пропорция ответов	Стандартная ошибка
Старый	0.45861	0.04825
Похожий	0.33144	0.04592
Новый	0.21494	0.04701

Фиг. 13

Тест Бушке на селективное запоминание - Отсроченное припоминание



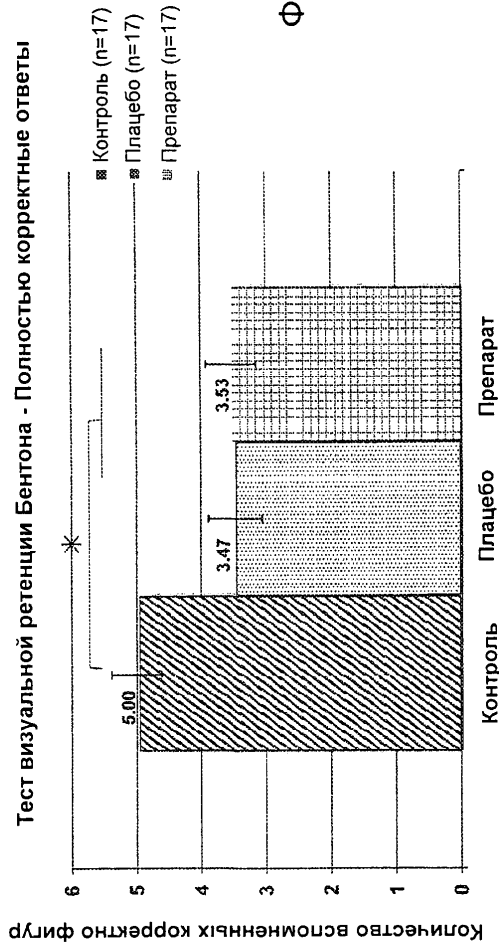
Фиг. 14А

Фиг. 14В

Группа	Среднее значение	Стандартная ошибка	Отсроченное припоминание (Р-значение)
Контроль	7.18	0.56	Контроль не отличался от остальных групп (P=0.001)
МС плацебо	3.59	0.59	Контроль на фоне приема плацебо отличался от группы приема препарата (P=0.001)
МС препарат	3.65	0.53	Контроль на фоне приема препарата отличался от группы приема плацебо (P=0.001)

17/21

Тест визуальной ретенции Бентона - Полностью корректные ответы

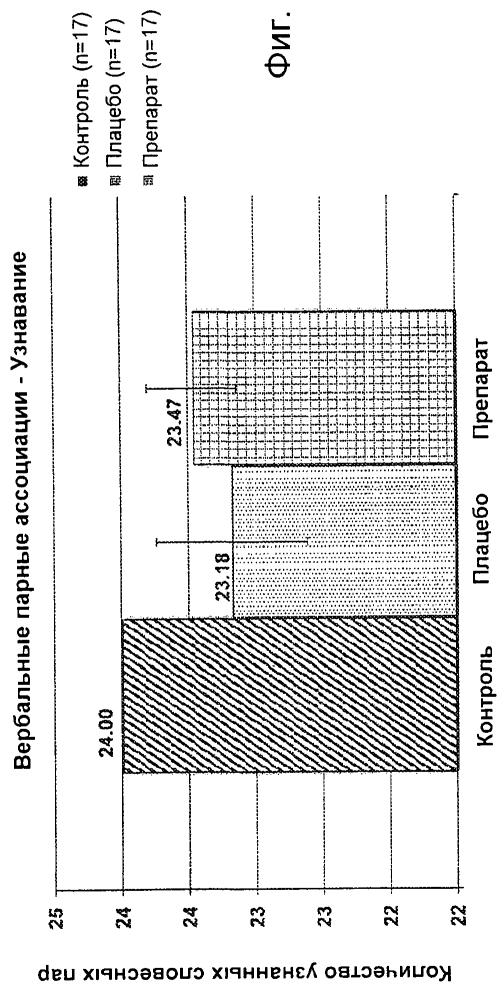


Фиг. 15А

Группа	Среднее значение	Стандартная ошибка	полностью корректные ответы (р-значение)
Контроль	5.00	0.38	Контроль не отличается от плацебо и препарата
МС1 плацебо	3.47	0.41	Контроль отличается от плацебо и препарата
МС1 препарат	3.53	0.38	Контроль отличается от плацебо и препарата

Фиг. 15В

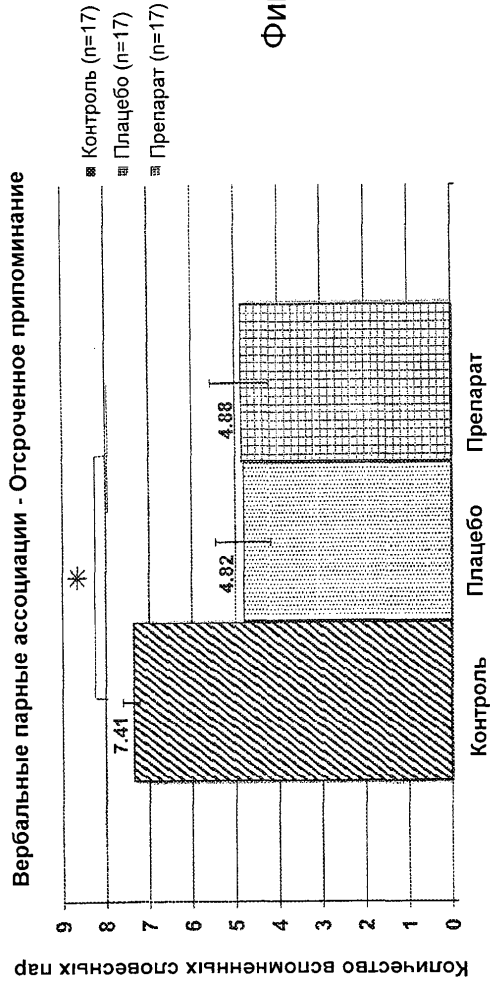
18/21



ФИГ. 16А

Группа	Среднее значение	Стандартная ошибка	Узнавание (р-значение)
Контроль (n=17)	24.00	0.00	0.0000
МС1 плацебо (n=17)	23.18	0.56	0.0000
МС1 препарат (n=17)	23.47	0.33	0.0000

ФИГ. 16В



Фиг. 17В

Группа	Среднее значение	Стандартная ошибка	Отсроченное припоминание (р-значение)
Контроль (n=17)	7.41	0.19	0.0001
МС1 плацебо	4.82	0.63	0.0001
МС1 препарат	4.88	0.67	0.0001

Статус исследования

	Контрольные субъекты	МС субъекты	Общее количество субъектов
Принявшие участие в отборе	26	32	58
Не прошедшие отбор		9	9
Отвечающие критериям отбора	22	23	45
Исключенные из испытаний или отозванные	6	6	12
Количество субъектов, использованных при анализе	17	17	34

Фиг. 18А

21/21

Характеристика исследованных образцов

	Контрольные субъекты	MCI субъекты	p
N	17	17	
Пол (М/Ж)	9/8	6/11	0.307
Возраст (годы)	69.3 (7.0)	72.9 (8.9)	0.201
Образование (годы)	15.9 (2.6)	15.8 (2.9)	0.951
Раса (люди белой расы/ афроамериканцы)	17/0	14/3	0.074
Испанцы или латиноамериканцы	0/17	1/16	0.317

Фиг. 18В