

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 036844

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.28

(21) Номер заявки
201890090

(22) Дата подачи заявки
2016.06.17

(51) Int. Cl. *C07D 487/14* (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

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

(31) 62/182,336

(32) 2015.06.19

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/038224

(87) WO 2016/205739 2016.12.22

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

(72) Изобретатель:

Меконнен Белью, Батера Джон А.,
Хуан Цзяньсин (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2002040487

Gerecke M., et al.: "New tetracyclic Derivatives of Imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepines and of Imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepines", Heterocycles, 1994, vol. 39, No. 2, pages 693-721, Schemes 2 and 4 and Experimental section, Compounds 22-28, Schemes 2, 3 and 4 and Experimental section, Compounds 35-41, Schemes 2 and 4 and Experimental Section, Compounds 42-48, Schemes 3 and 4 and Experimental Section, Compounds 31-33, page 697, footnote

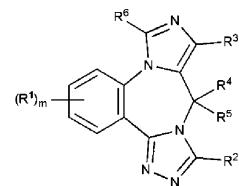
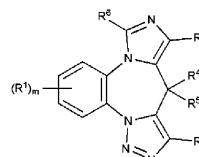
US-A1-20060084642

WO-A1-2012068149

Hussain, M.K., et al.: "Tandem C-2 Functionalization-Intramolecular Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction A Convenient Route to Highly Diversified 9H-Benzo[b]pyrrolo[1,2-g]triazolo[1,5-d][1,4]diazepines", Organic Letters, 2014, vol. 16, pages 560-563, page 561, compound 5a, and page 562, compounds 5b-r, 6a-h and 7a-c

WO-A1-2015095783

(57) Изобретение относится к производным бензодиазепина формул II и IV



II

IV

или их фармацевтически приемлемым солям, энантиомерам, диастереоизомерам, Z- или E-изомерам, или их комбинации, где значения радикалов определены в формуле изобретения. Настоящее изобретение также относится к композициям, включающим терапевтически эффективные количества упомянутых выше производных бензодиазепина, и к способам применения этих производных или композиций при лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы (CNS).

B1

036844

036844
B1

Родственные заявки

Заявка на данный патент испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США 62/182336, зарегистрированной 19 июня 2015 г. Содержание предшествующей заявки включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

Заявление о государственной поддержке

Это изобретение было создано при государственной поддержке в рамках Гранта № U01 AG041140, присужденного Национальным институтом здравоохранения США (NIH) и, в частности, его подразделением, Национальным институтом по исследованию процессов старения, агентством правительства США. Правительство США обладает определенными правами на это изобретение.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к соединениям, композициям и способам для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС), у субъекта, нуждающегося в лечении указанного когнитивного нарушения или подверженного риску возникновения указанного когнитивного нарушения.

Уровень техники

Когнитивная способность может понижаться вследствие естественного старения или вследствие расстройства центральной нервной системы.

Например, значительное количество людей преклонного возраста испытывает снижение когнитивной способности, которое превышает снижение когнитивной способности, обусловленное естественным старением. Такая возрастная потеря когнитивной функции характеризуется клинически прогрессирующей потерей памяти, способности к познанию, рассуждению и суждению. Умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD) или аналогичные группы клинических проявлений являются одними из тех нарушений, которые связаны с возрастной потерей когнитивной функции. По некоторым оценкам, более 16 млн человек только в США страдают возрастным нарушением памяти (AAMI) (Barker et al., 1995), а количество больных с умеренным когнитивным нарушением (MCI) в возрасте старше 65 лет в США оценивается в 5,5-7 млн человек (Plassman et al., 2008).

Когнитивное нарушение также связано с другими расстройствами центральной нервной системы (ЦНС), такими как деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство (в частности, мания), амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с противораковой терапией, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркомания.

Следовательно, существует потребность в эффективном лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы (CNS), и в эффективном лечении для улучшения когнитивной функции у пациентов с диагнозом, например, возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (MCI), амнестического умеренного когнитивного нарушения, возрастного нарушения памяти (AAMI), возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD), деменции, болезни Альцгеймера (AD), продромального периода болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании), амиотрофического бокового склероза (ALS), когнитивного нарушения, связанного с раковой терапией, умственной отсталости, болезни Паркинсона (PD), расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта, компульсивного поведения и наркомании, и подобных расстройств центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным нарушением или с риском их развития.

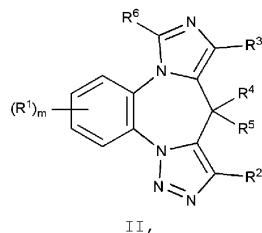
Рецепторы GABA_A (GABA_A R) представляют собой пентамерные сборки из пула различных субъединиц ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ε , π , θ), которые образуют проницаемый для иона Cl⁻ канал, который управляется нейротрансмиттером γ -аминомасляной кислотой (GABA). Различные подтипы GABA_A опосредуют разнообразные фармакологические эффекты, в том числе тревожные расстройства, эпилепсию, бессонницу, преданестезирующий седативный эффект и миорелаксацию.

В многочисленных исследованиях было показано, что различные расстройства центральной нервной системы с когнитивным нарушением связаны со снижением активации сигнального пути GABA. В частности, $\alpha 5$ -содержащие рецепторы GABA_A, которые являются относительно рассеянными в мозге млекопитающих, играют некоторую роль в изменении обучения и памяти. Ранее проведенные исследования продемонстрировали снижение экспрессии гиппокампа субъединицы $\alpha 5$ рецептора GABA_A у крыс с возрастным снижением когнитивных способностей (см. патентный документ International Patent Publication WO 2007/019312). Эти результаты позволяют сделать предположение, что повышение регуляции функции $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A может быть эффективным при лечении когнитивного нарушения, связанного с указанными расстройствами центральной нервной системы.

Следовательно, существует потребность в позитивных аллостерических модуляторах $\alpha 5$ -содержащих рецепторов GABA_A, которые могут применяться в терапевтических препаратах для лечения когнитивного нарушения, связанного с указанными расстройствами центральной нервной системы.

Сущность изобретения

Для удовлетворения упомянутой выше потребности, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы II



III,

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

m представляет собой 0-3;

каждый R^1 независимо выбирают из следующих фрагментов: галоген, -OH, -O((C₁-C₆)алкил) и OCF₃;

R^2 выбирают из следующих фрагментов:

-H,

-(C₁-C₆)алкил,

-C(O)R,

-C(O)NR₂,

(C₆-C₁₀)арил-,

(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент,

(C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент,

(5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент, (3-10-членный гетероциклик)-(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент, где каждый гетероарил и гетероцикл содержат один атом азота;

где каждый R представляет собой -H, (C₁-C₁₂)алифатический фрагмент или (C₆-C₁₀)арил; или

две группы R могут быть взяты вместе с атомом азота, с которым они соединены, с образованием 3-10-членного неароматического кольца; и

где R^2 независимо замещен с помощью 0-5 R';

R^3 выбирают из следующих фрагментов:

-(C₁-C₆)алкил, -(C₂-C₆)алкенил, -C≡CH, -CN, галоген, C(O)O((C₁-C₆)алкил), C(O)((C₁-C₆)алкил), -(C₆-C₁₀)арил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероциклик, где каждый

гетероарил и гетероцикл содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N и O, и где R3 независимо замещен с помощью 0-5 R';

R^4 и R^5 представляют собой -H;

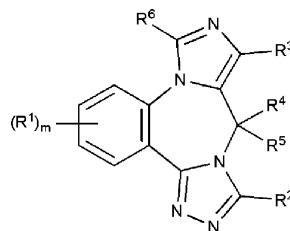
R^6 выбирают из -H и -(C₁-C₆)алкила;

где в каждом случае присутствия R' независимо выбирают из галогена, -R'', OR'' и -N(R'')₂;

где в каждом случае присутствия R'' независимо выбирают из следующих фрагментов: H, -(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, причем

(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент представляет собой линейный или разветвленный алкил, алкенил или алкинил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода.

Для удовлетворения упомянутой выше потребности, в настоящем изобретении также предлагается соединение формулы IV



IV,

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

m представляет собой 0-3;

каждый R^1 независимо выбирают из следующих фрагментов: галоген, -H, -(C₁-C₆)алкил, -C≡CH, -OH, -O((C₁-C₆)алкил), CF₃, OCF₃;

R^2 выбирают из -(CH₂)_nOR⁸ и -(CH₂)_nO(CH₂)_nR⁸, где n представляет собой целое число, выбранное из 0-4; каждый R⁸ представляет собой независимо -(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил или 5-10-членный гетероарил, где каждый 5-10-членный гетероарил содержит один атом азота, и в каждом случае присутствия, R⁸ независимо замещен с помощью 0-5 R';

R^3 выбирают из следующих фрагментов:

-CN, галоген, $-(C_1-C_6)$ алкенил, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CH$ -фенил, $C(O)N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $C(O)NH((C_1-C_6)$ алифатический фрагмент), $C(O)O((C_1-C_6)$ алкил), 5- или 6-членный гетероциклик и 5- или 6-членный гетероарил, где каждый 5- или 6-членный гетероцикл и 5- или 6-членный гетероарил содержат 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O и N; где R^3 независимо замещен с помощью 0-5 R' ; и

(C_1-C_6) алифатический фрагмент представляет собой линейный или разветвленный алкил, алкенил или алкинил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода;

R^4 и R^5 представляют собой -H;

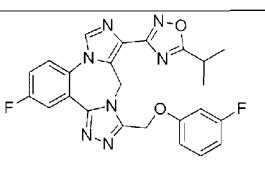
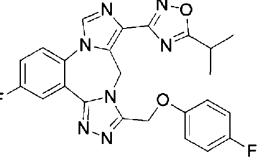
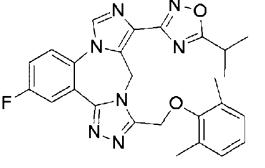
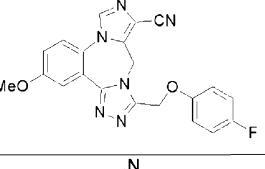
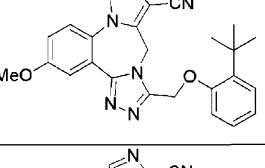
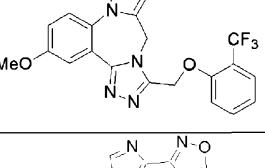
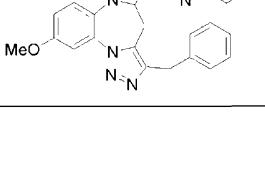
R^6 выбирают из -H и $-(C_1-C_6)$ алкила;

где в каждом случае присутствия R' независимо выбирают из галогена, $-R''$, OR'' и CF_3 ;

где в каждом случае присутствия R'' независимо выбирают из следующих фрагментов: H, $-(C_1-C_6)$ алкил, (C_3-C_6) циклоалкил(C_1-C_6)алкил, 5-10-членный гетероарил, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил(C_1-C_6)алкил.

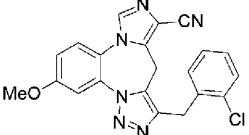
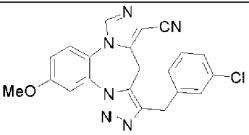
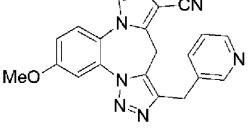
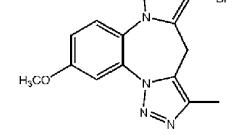
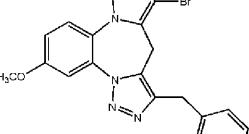
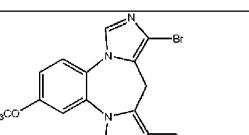
Объектом настоящего изобретения также являются следующие соединения:

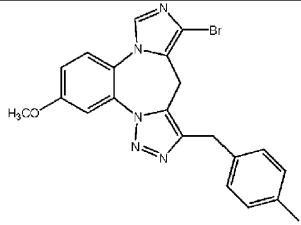
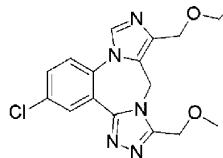
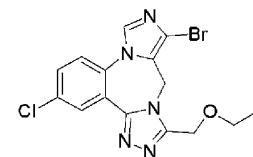
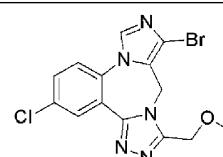
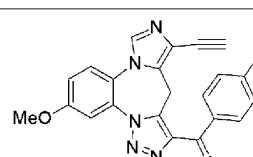
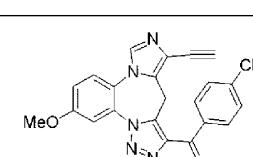
Соединение №	Структура
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	

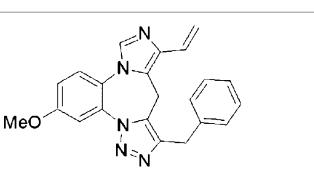
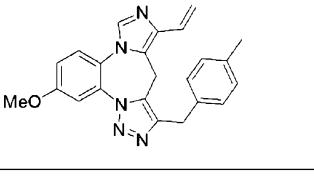
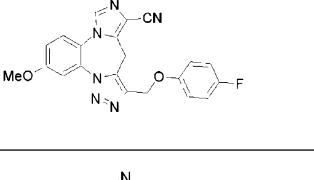
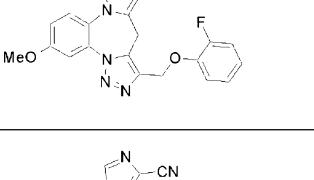
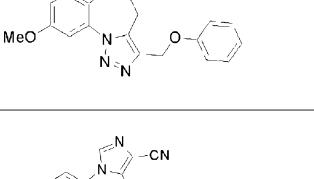
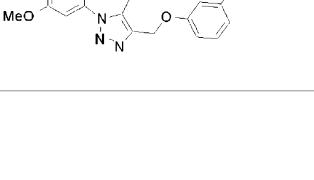
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

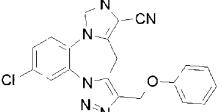
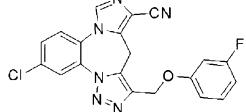
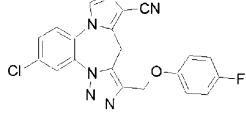
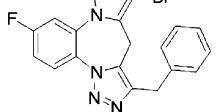
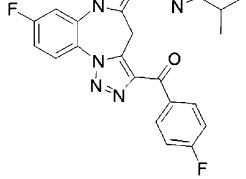
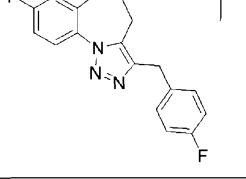
195	
196	
197	
198	
199	
200	

201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

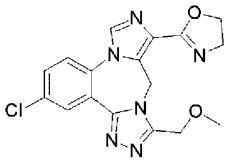
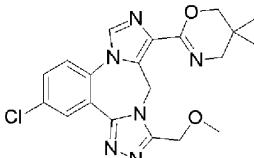
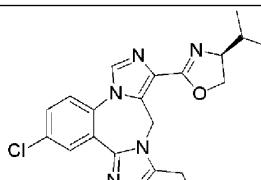
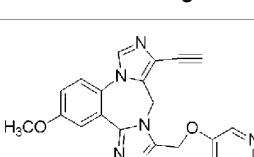
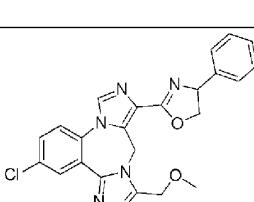
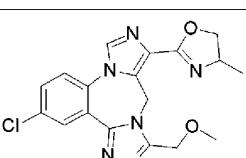
208	
209	
210	
211	
212	
213	

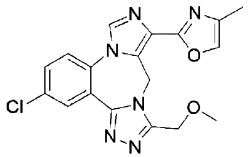
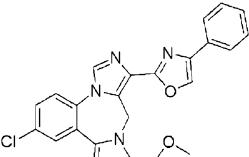
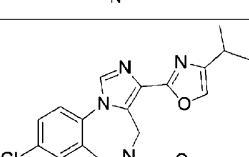
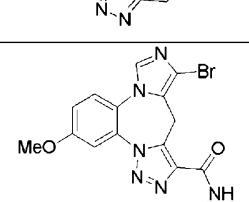
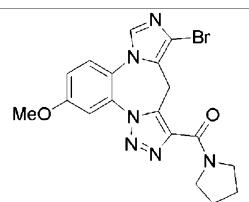
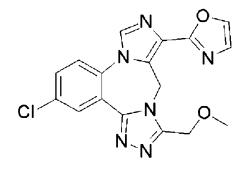
214	
215	
216	
217	
218	
219	

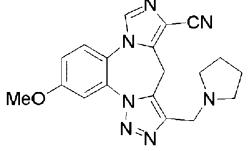
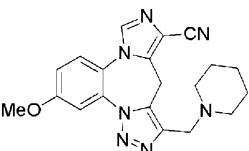
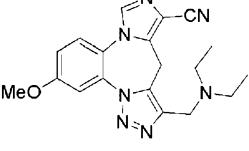
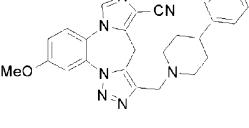
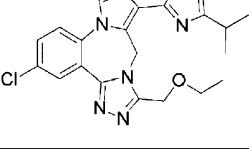
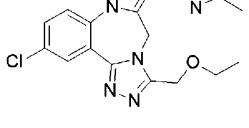
220	
221	
222	
223	
224	
225	

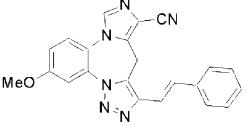
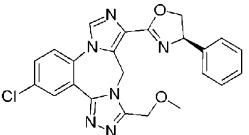
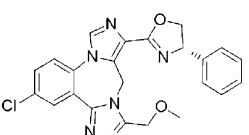
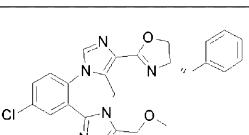
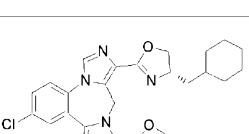
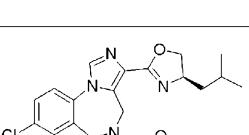
226	
227	
228	
229	
230	
231	

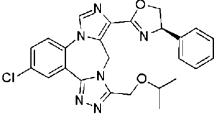
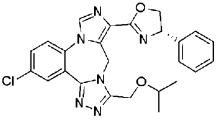
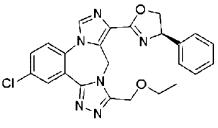
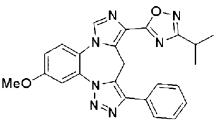
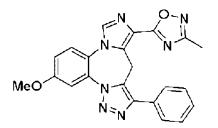
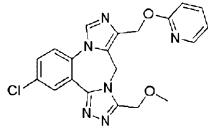
232	
233	
234	
235	
236	
237	

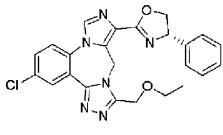
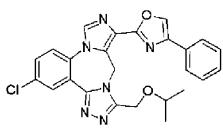
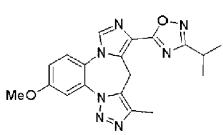
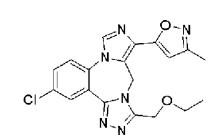
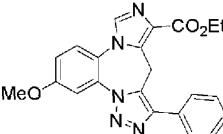
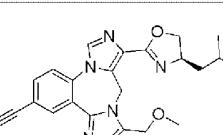
238	
239	
240	
241	
242	
243	

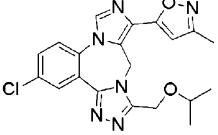
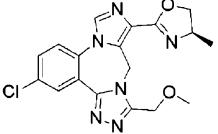
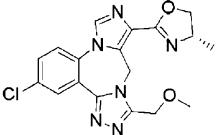
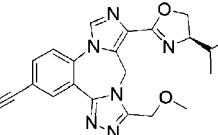
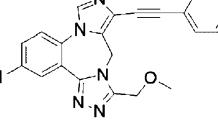
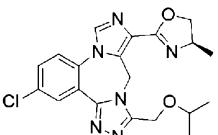
244	
245	
246	
247	
248	
249	

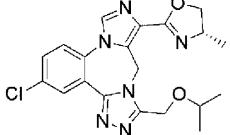
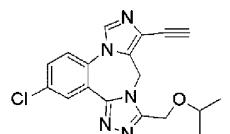
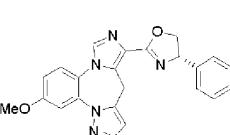
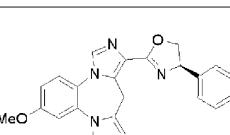
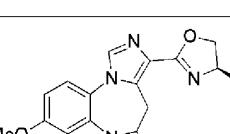
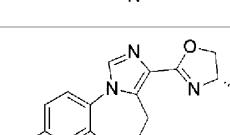
250	
251	
252	
253	
254	
255	

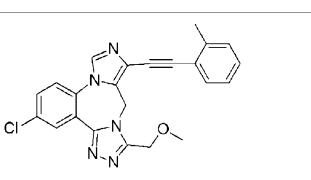
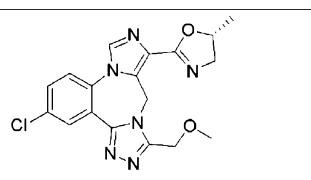
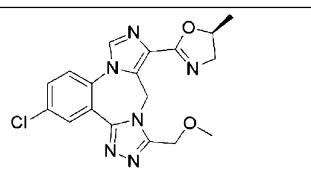
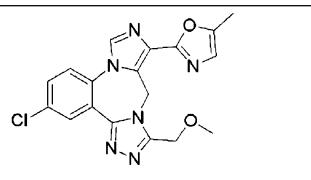
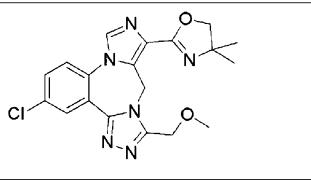
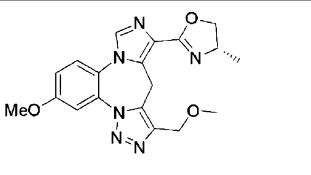
262	
263	
264	
265	
266	
267	

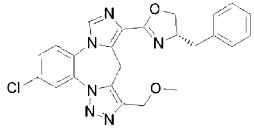
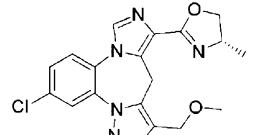
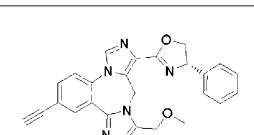
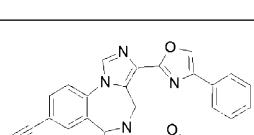
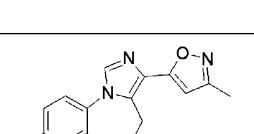
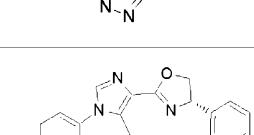
268	
270	
271	
272	
273	
274	

275	
276	
277	
278	
279	
280	

281	
282	
283	
284	
285	
286	

287	
288	
289	
290	
291	
292	

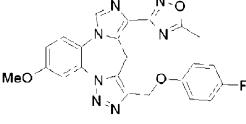
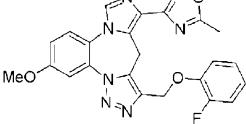
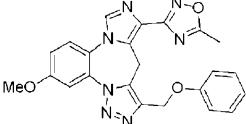
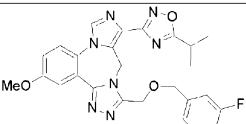
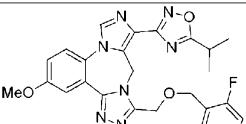
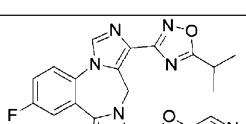
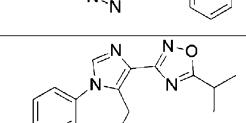
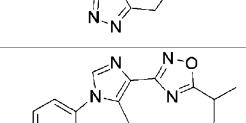
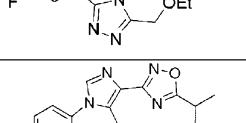
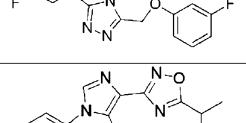
293	
294	
295	
296	
297	
298	

299	
300	
301	
302	
303	
304	

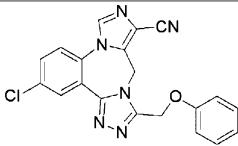
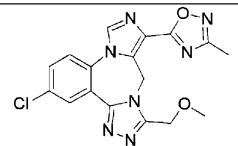
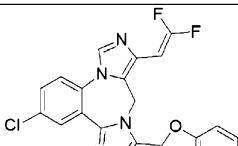
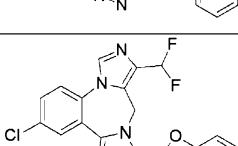
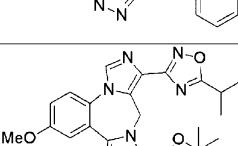
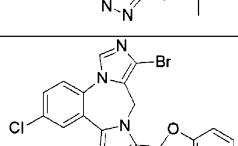
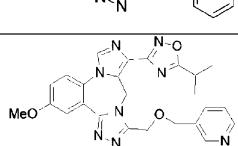
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	

или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереоизомеры, Z- или E-изомеры, или их комбинация.

Объектом настоящего изобретения также являются следующие соединения:

Соединение №	Структура
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	

197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	

204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереоизомеры, Z- или E-изомеры, или их комбинация.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество упомянутого выше соединения, полезного для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС), или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации; и приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду.

Настоящее изобретение также раскрывает способ лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (CNS), у субъекта, нуждающегося в этом, включающий стадию введения соединения раскрытое выше его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинация.

В предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой возрастное когнитивное нарушение.

В более предпочтительном варианте возрастное когнитивное нарушение представляет собой умеренное когнитивное нарушение (MCI).

В еще более предпочтительном варианте умеренное когнитивное нарушение представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI).

В еще более предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой деменцию.

В наиболее предпочтительном варианте деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

В более предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой шизофрению или биполярное расстройство.

В еще более предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой амиотрофический боковой склероз (ALS).

В более предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

В еще более предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) связано с раковой терапией.

В наиболее предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой умственную отсталость.

В более предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой болезнь Паркинсона (PD).

В более предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой аутизм.

В еще более предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой компульсивное поведение.

В наиболее предпочтительном варианте расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой наркоманию.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II являются позитивными аллостерическими модуляторами $\alpha 5$ рецептора GABA_A. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV являются позитивными аллостерическими модуляторами $\alpha 5$ рецептора GABA_A. Соединения формул II или IV могут применяться для лечения описанных в изобретении состояний, например, в результате их действия в качестве позитивных аллостерических модуляторов $\alpha 5$ рецептора GABA_A.

В другом аспекте изобретения предлагается способ лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (CNS), у субъекта, нуждающегося в лечении или подверженного риску возникновения указанного когнитивного нарушения, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольват, полиморфа, изомера или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления расстройство центральной нервной системы с когнитивным нарушением включает, без ограничения, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркоманию. В другом аспекте изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольват, полиморфа, изомера или их комбинации. В конкретных вариантах осуществления изобретения, соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф, изомер или их комбинации вводят каждые 12 или 24 ч.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции по настоящему изобретению

предназначены для использования в качестве лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции по настоящему изобретению предназначены для использования при лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы у субъекта, нуждающегося в лечении или подверженного риску возникновения указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления расстройство центральной нервной системы с когнитивным нарушением включает, без ограничения, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркоманию.

В некоторых вариантах осуществления в этом изобретении предлагается применение описанных в изобретении соединения или композиции при приготовлении лекарственного препарата для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы, у субъекта, нуждающегося в лечении или подверженного риску возникновения указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления расстройство центральной нервной системы с когнитивным нарушением включает, без ограничения, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркоманию.

Подробное описание чертежей

На фиг. 1 приведена диаграмма, изображающая воздействие на ретенцию пространственной памяти десяти крыс с возрастными нарушениями (AI) при введении метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата, в испытании в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM). Столбики черного цвета относятся к крысам, обработанным только плацебо; столбики белого цвета относятся к крысам, обработанным метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилатом при различных дозах; заштрихованный столбик относится к крысам, обработанным комбинацией TB21007 и метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата.

На фиг. 2 приведена диаграмма, изображающая воздействие метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата (введенного внутривенно) на связывание Ro 15-4513 в гиппокампе и мозжечке. Метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилат блокировал связывание Ro 15-4513 в гиппокампе, но не оказывал воздействия на связывание Ro 15-413 в мозжечке.

На фиг. 3 приведена графическая зависимость, показывающая зависимую от дозы степень занятости $\alpha 5$ рецептора GABA_A в результате внутривенного введения метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата, при этом степень занятости рецептора определяли или по отношению между воздействием Ro 15-4513 на гиппокамп (область высокой плотности $\alpha 5$ рецептора GABA_A) и воздействием Ro 15-4513 на мозжечок (область низкой плотности $\alpha 5$ рецептора GA), или путем использования селективного в отношении $\alpha 5$ рецептора GABA_A соединения L-655,708 (10 мг/кг, внутривенно) для определения полной степени занятости рецептора.

На фиг. 4 приведена графическая зависимость, показывающая закономерности воздействия метил 3,5-дифенил-пиридин-4-карбоксилата на степень занятости в гиппокампе. Метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилат связывает приблизительно 32% $\alpha 5$ рецепторов GABA_A при воздействиях, которые активно влияют на поведение крыс с возрастными нарушениями.

На фиг. 5 приведена диаграмма, изображающая воздействие на ретенцию пространственной памяти десяти крыс с возрастными нарушениями (AI) при введении этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидаzo[1,5-а][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата в испытании в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM). На фиг. 5 показано воздействие этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидаzo[1,5-а][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата на ретенцию пространственной памяти десяти крыс с возрастными нарушениями (AI) в испытании в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM), где контрольные испытания с плацебо проводили 3 раза, а испытания при различных дозах этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидаzo[1,5-а][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата проводили два раза. На фиг. 5 столбики черного цвета относятся к крысам, обработанным только плацебо; столбики белого цвета относятся к крысам, обработанным этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидаzo[1,5-а][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилатом при различных дозах.

На фиг. 6 приведена диаграмма, изображающая воздействие этил 3-метокси-7-метил-9Н-

бензо[f]имидаzo[1,5-а]-[1,2,4]триазоло[4,3-д][1,4]диазепин-10-карбоксилата (введенного внутривенно) на связывание Ro 15-4513 в гиппокампе и мозжечке. Этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидаzo[1,5-а][1,2,4]триазоло-[4,3-д][1,4]диазепин-10-карбоксилат блокировал связывание Ro 15-4513 в гиппокампе, но не оказывал воздействия на связывание Ro 15-413 в мозжечке.

На фиг. 7 приведена графическая зависимость, показывающая зависимую от дозы степень занятости α_5 рецептора GABA_A в результате внутривенного введения этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидаzo[1,5-а][1,2,4]триазоло[4,3-д][1,4]диазепин-10-карбоксилата, рассчитанную по отношению между воздействием Ro 15-4513 на гиппокамп (область высокой плотности α_5 рецептора GABA_A) и воздействием Ro 15-4513 на мозжечок (область низкой плотности α_5 рецептора GABA_A) для определения полной степени занятости рецептора.

На фиг. 8(А)-8(С) приведены графические зависимости, показывающие воздействие 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофиен-4(5Н)-она в сравнении с диметилсульфоксидом (DMSO) в качестве плацебо на крыс с возрастными нарушениями при использовании поведенческого теста в водном лабиринте Морриса. На фиг. 8(А) приведена латентность спасения (т.е. среднее время в секундах, которое затрачивают крысы, чтобы найти спрятанную платформу в бассейне с водой) во время тренировки у крыс, получавших 6,6 диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофиен-4(5Н)-он, и у крыс, получавших DMSO в качестве плацебо; на фиг. 8(В) приведено количество времени, проведенное в целевой кольцевой зоне и в противоположной кольцевой зоне крысами, получавшими 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофиен-4(5Н)-он, и крысами, получавшими DMSO в качестве плацебо; на фиг. 8(С) приведено количество преодолений целевой кольцевой зоны и противоположной кольцевой зоны крысами, получавшими 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофиен-4(5Н)-он, и крысами, получавшими DMSO в качестве плацебо.

Подробное описание изобретения

Определения.

Если в изобретении не указано иначе, то научные и технические термины, применяемые в этом изобретении, имеют значения, которые являются общепринятыми для специалистов в этой области. Как правило, описанные в изобретении номенклатура и методики, используемые применительно к химии, клеткам и клеточным культурам, молекулярной биологии, цитологии и биологии рака, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белка и нуклеиновых кислот, являются общепринятыми для этих областей науки и техники.

Если не указано иначе, то способы и методы настоящего изобретения обычно применяют в соответствии с традиционными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в многочисленных общих и специальных изданиях, которые упоминаются и обсуждаются в этом изобретении. См., например, "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Используемые в изобретении химические термины применяют в соответствии с их традиционным использованием в науке и технике, и их примеры можно найти в словаре химических терминов "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Содержания всех публикаций, патентов и опубликованных патентных заявок включены в настоящее изобретение путем ссылок на них. В случае возникновения противоречий, приоритет следует отдавать настоящему изобретению, в том числе представленным в нем конкретным определениям.

Следует иметь в виду, что на протяжении всего описания изобретения, слово "содержать" или его варианты, такие как "содержит" или "содержащий", означает включение указанного целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключение какого-либо другого целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов).

Формы единственного числа включают также и формы множественного числа, если только из содержания однозначно не следует иное.

Использование термина "включая" подразумевает смысл "включая, но этим не ограничивая". Термины "включая" и "включая, но этим не ограничивая" используются взаимозаменяющими.

Используемый в изобретении термин "средство" обозначает химическое соединение (такое как органическое или неорганическое соединение (в том числе, такое как соединение по настоящему изобретению), смесь химических соединений), биологическую макромолекулу (такую как нуклеиновая кислота, антитело, в том числе их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и monoclonalные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углевод), или экстракт, полученный из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или животное (в частности, млекопитающее), клетки или ткани. Средства включают, например, средства, структура которых является известной, и средства, структура которых является неизвестной. Агонистическая активность таких средств

в отношении $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A позволяет их применять в качестве "терапевтических средств" в способах и композициях по этому изобретению.

Термины "пациент", "субъект" или "индивидуум" используются взаимозаменяющими и относятся либо к человеку, либо к не принадлежащему к человеческому роду животному. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (в том числе, жвачные животные, свиньи и другие подобные животные), домашние животные (например, собаки, кошки и другие подобные животные) и грызуны (например, мыши и крысы).

"Когнитивная функция" или "когнитивный статус" относятся к любому мыслительному процессу высшего порядка в мозге или к состоянию мозга, соответственно, вовлеченному в обучение и/или запоминание, включая, но этим не ограничиваясь, внимание, сбор и накопление информации, обработку информации, краткосрочную память, кратковременную память, долговременную память, старческую память, дегенеративную память, извлечение памяти, дифференцировочное обучение, принятие решений, контроль торможения ответных реакций, переключение внимания, обучение с отсроченным подкреплением, переделку выработанного навыка, временную интеграцию добровольного поведения, выражающего интерес к окружающей среде и самообслуживанию, скорость обработки информации, суждение и решение проблем, и социальное познание.

У людей, когнитивная функция может быть измерена, например, но этим не ограничиваясь, путем использования шкалы оценок общего клинического впечатления (CIBIC-plus scale); краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE); нейропсихиатрического опросника (NPI); клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR); кембриджской автоматизированной батареи нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрической шкалы клинической оценки компании Sandoz (SCAG), теста Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974); подтеста на вербальные парные ассоциации; подтеста на логическую память; подтеста на визуальную репродукцию с помощью уточненной шкалы памяти Вексслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); теста визуальной ретенции Бентона или задачи явного принудительного выбора с тремя альтернативами, или батареи согласованных нейропсихологических тестов MATRICS. См. публикации Folstein et al., J Psychiatric Res 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., J. Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994. Кроме того, см. также публикацию Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbrecht, D., Green, M.F., Laughren, T. и Marder, S.R. (2011), The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bull. 37, 1209-1217.

В системах экспериментальных моделей на животных когнитивная функция может быть измерена многочисленными хорошо известными способами, включающими использование водного лабиринта Морриса (MWM), радиального лабиринта Барнеса, приподнятого радиального рукавного лабиринта, Т-образного лабиринта или любых других лабиринтов, в которых животные используют пространственную информацию. Когнитивная функция может быть оценена путем переделки выработанного навыка, экстремерного сдвига, условного обучения распознаванию образов и оценок ожидания награды. Для оценки когнитивной функции могут быть также использованы другие хорошо известные тесты, такие как задачи на распознавание нового объекта и распознавание запаха.

Когнитивная функция может быть также измерена путем использования методов визуализации, таких как позитрон-эмиссионная томография (PET), функциональная магнитно-резонансная томография (fMRI), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) или любой другой метод визуализации, который позволяет измерить функцию мозга. У животных, когнитивная функция может быть также измерена электрофизиологическими методами.

"Усиление" когнитивной функции означает воздействие на нарушенную когнитивную функцию, в результате чего она становится почти такой же, как функция нормального здорового субъекта. Когнитивная функция может быть усилена до любой обнаруживаемой степени, но, в случае людей, предпочтительно, чтобы усиление позволяло субъекту с нарушением когнитивной функции в достаточной степени осуществлять нормальную повседневную жизнедеятельность на таком уровне, который был бы как можно более близок к уровню нормального здорового субъекта или нормального здорового субъекта из соответствующей возрастной группы.

В ряде случаев, "усиление" когнитивной функции у субъекта, подверженного возрастным когнитивным изменениям, означает воздействие на нарушенную когнитивную функцию, в результате чего она становится почти такой же, как функция нормального здорового субъекта из соответствующей возрастной группы или функция молодого совершеннолетнего субъекта. Когнитивная функция такого субъекта может быть усилена до любой обнаруживаемой степени, но, в случае людей, предпочтительно, чтобы усиление позволяло субъекту с нарушением когнитивной функции в достаточной степени осуществлять нормальную повседневную жизнедеятельность на таком уровне, который был бы как можно более близок к уровню нормального здорового субъекта или молодого совершеннолетнего субъекта или нормального здорового субъекта из соответствующей возрастной группы.

"Сохранение" когнитивной функции означает воздействие на нормальную или нарушенную когнитивную функцию, в результате чего она не понижается или не падает ниже того уровня, который наблю-

дался у субъекта с момента первого проявления или диагноза, или достигается отсрочка такого снижения когнитивной функции.

"Улучшение" когнитивной функции включает усиление когнитивной функции и/или сохранение когнитивной функции у субъекта.

"Когнитивное нарушение" относится к когнитивной функции у субъектов, которая не является такой активной, как можно было бы ожидать в случае нормального здорового субъекта. В ряде случаев, когнитивная функция снижается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, которую можно было бы ожидать в случае нормального здорового субъекта. В ряде случаев, "когнитивное нарушение" у субъектов, подверженных возрастным когнитивным нарушениям, относится к когнитивной функции у субъектов, которая не является такой активной, как можно было бы ожидать в случае функции нормального здорового субъекта из соответствующей возрастной группы или функции молодого совершеннолетнего субъекта (то есть субъектов со средней величиной баллов для данного возраста при когнитивном тестировании).

"Возрастное когнитивное нарушение" относится к когнитивному нарушению у пожилых субъектов, у которых их когнитивная функция не является такой активной, как можно было бы ожидать в случае нормального субъекта из соответствующей возрастной группы или в случае молодых совершеннолетних субъектов. В ряде случаев, когнитивная функция снижается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, которую можно было бы ожидать в случае нормального субъекта из соответствующей возрастной группы. В ряде случаев, когнитивная функция является такой же, как функция, которую можно было бы ожидать в случае нормального субъекта из соответствующей возрастной группы, но является пониженной приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30%, приблизительно на 50% или более по сравнению с когнитивной функцией, которую можно было бы ожидать в случае молодого совершеннолетнего субъекта. Возрастное нарушение когнитивной функции может быть связано с умеренным когнитивным нарушением (MCI) (включающим амнестическое умеренное когнитивное нарушение и неамнестическое умеренное когнитивное нарушение), возрастным нарушением памяти (AAMI) и возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD).

"Когнитивное нарушение", связанное с болезнью Альцгеймера или относящееся к болезни Альцгеймера или возникающее при болезни Альцгеймера, относится к когнитивной функции у субъектов, которая не является такой активной, как можно было бы ожидать в случае субъектов, у которых не была диагностирована болезнь Альцгеймера на основе традиционных методик и стандартов.

"Умеренное когнитивное нарушение" или "MCI" относится к состоянию, характеризующемуся изолированным нарушением памяти, несопровождающимся другими когнитивными расстройствами, и относительно нормальными функциональными способностями. Один набор критериев для клинической диагностики MCI определяет следующие характеристики: (1) жалобы на ухудшение памяти (по сообщениям пациента, лица, предоставившего сведения, и лечащего врача), (2) нормальная повседневная деятельность (ADLs), (3) в целом нормальная когнитивная функция, (4) не соответствующее возрасту нарушение памяти (определенное в баллах при стандартных отклонениях ниже среднего значения для данного возраста более чем на 1,5), и (5) отсутствие индикаторов деменции (определяемых в соответствии с методическими указаниями DSM-IV). Petersen et al., Sch. Neurol. 56: 303-308 (1999); Petersen, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease". Oxford University Press, N.Y. (2003). Когнитивное расстройство у субъектов с MCI может включать любую когнитивную область или умственную деятельность, в том числе запоминание, формулирование, ассоциирование, проявление внимания, восприятие, решение проблем, способность к целенаправленной деятельности и зрительно-пространственные навыки. См., например, Winbald et al., J. Intern. Med. 256:240-240, 2004; Meguro, Acta. Neurol. Taiwan. 15:55-57, 2008; Ellison et al., CNS Spectr. 13:66-72, 2008, Petersen, Semin. Neurol. 27:22-31, 2007. Умеренное когнитивное нарушение (MCI) дополнительно подразделяют на амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI) и неамнестическое умеренное когнитивное нарушение, характеризующееся, в частности, расстройством (или потерей) памяти. Умеренное когнитивное нарушение (MCI) определяют как амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), если обнаруживается, что память является нарушенной с учетом данного возраста и уровня образованности субъекта. С другой стороны, если обнаруживается, что память субъекта, учитывая его возраст и образование, является ненарушенной, но другие не относящиеся к памяти когнитивные проявления, такие как формулирование, способность к целенаправленной деятельности или зрительно-пространственные навыки, являются нарушенными, умеренное когнитивное нарушение (MCI) определяют как неамнестическое умеренное когнитивное нарушение. Амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI) и неамнестическое умеренное когнитивное нарушение могут оба быть дополнительно подразделены на одиночное или множественное проявление MCI. aMCI-одиночное проявление относится к состоянию, при котором нарушена память, но не другие когнитивные области. aMCI-множественное проявление относится к состоянию, при котором нарушена память и по меньшей мере одна другая когнитивная область. Неамнестическое умеренное когнитивное нарушение представляет собой одиночное проявление или множественное проявление, в зависимости от того, является нарушенной или ненарушенной более чем одна когнитивная область, не относящаяся к

памяти. См., например, Peterson and Negash, CNS Spectr. 13:45-53, 2008.

Диагностирование умеренного когнитивного нарушения (MCI) обычно включает в себя объективную оценку когнитивного нарушения, которую осуществляют путем использования общепризнанных нейропсихологических тестов, включающих краткую шкалу оценок психического статуса (MMSE), кембриджскую автоматизированную батарею нейропсихологических тестов (CANTAB) и индивидуальные тесты, такие как тест Рея на слухоречевое заучивание (AVLT), подтест логической памяти с помощью уточненной шкалы памяти Вексслера (WMS-R) и тест Нью-Йоркского университета (NYU) на воспроизведение содержания абзаца. См. Folstein et al., J Psychiatric Res 12: 189-98 (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81 (1994); Kluger et al., J Geriatric Psychiatry Neurol 12:168-79 (1999).

"Возрастное нарушение памяти (AAMI)" относится к снижению памяти вследствие старения. Пациента могут считать имеющим AAMI, если он или она находится в возрасте по меньшей мере 50 лет и соответствует всем следующим критериям: а) пациент заметил ухудшение характеристик памяти, б) пациент хуже выполняет стандартный тест на запоминание по сравнению с молодыми совершеннолетними людьми, с) все прочие очевидные причины снижения памяти, кроме нормального старения, были исключены (другими словами, снижение памяти не может быть приписано другим причинам, таким как недавний сердечный приступ или травма головы, депрессивное состояние, побочные реакции при лечении, болезнь Альцгеймера и так далее).

"Возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD)" относится к снижению памяти и когнитивной способности, которое является естественным следствием старения у людей (например, Craik & Salthouse, 1992). Это также справедливо практически для всех видов млекопитающих. Возрастное нарушение памяти относится к пожилым людям с действительным снижением памяти по сравнению с их памятью в более молодом возрасте, но когнитивная функция которых является нормальной при сравнении с когнитивной функцией их сверстников (Crook et al., 1986). Соответствующее возрасту снижение памяти является более благоприятным диагнозом, который подчеркивает, что снижение памяти является нормально развивающимся изменением (Crook, 1993; Larrabee, 1996), а не патофизиологическим (Smith et al., 1991), и это изменение редко прогрессирует в явную деменцию (Youngjohn & Crook, 1993). В руководстве по диагностике и статистическому учету психических заболеваний, IV редакция (DSM-IV (1994)) систематизирована диагностическая классификация возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD).

"Деменция" обозначает состояние, характеризующееся тяжелым когнитивным расстройством, которое отрицательно влияет на повседневную жизнедеятельность. У субъектов с деменцией также проявляются другие симптомы, такие как нарушение рассудительности, изменения личности, дезориентирование, спутанность сознания, изменения поведения, проблемы речи и двигательные нарушения. Известны различные типы деменции, такие как болезнь Альцгеймера (AD), сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и лобно-височная деменция.

Болезнь Альцгеймера (AD) на ее ранней стадии характеризуется расстройствами памяти. Более поздние симптомы включают нарушение рассудительности, дезориентирование, спутанность сознания, изменения поведения, проблемы речи и двигательные нарушения. Гистологически, AD характеризуется бета амилоидными бляшками и клубками тау-белка.

Сосудистая деменция возникает в результате инсультов. Симптомы перекрываются с симптомами AD, но без сосредоточения на нарушении памяти.

Деменция с тельцами Леви характеризуется аномальными отложениями альфа-синуклеина, которые образуются внутри нейронов в головном мозге. Когнитивное нарушение может быть похоже на AD, включая расстройства памяти и рассудительности и изменения поведения.

Лобно-височная деменция характеризуется глиозом, потерей нейронов, поверхностной спонгиозной дегенерацией в лобной коре и/или передних темпоральных долях и тельцами Пика. Симптомы включают изменения личности и поведения, в том числе снижение навыков общения и языкового выражения/восприятия.

"Посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD)" относится к тревожному расстройству, являющемуся мгновенным или отсроченным ответом на экстремальное событие, характеризующемуся повторным переживанием травмы, психическим оцепенением или избеганием воздействия, связанного с травмой, и повышенным возбуждением. Явление повторного переживания включает навязчивые воспоминания, непроизвольное прокручивание в памяти произошедшего, ночные кошмары и психологический или физиологический дистресс в ответ на напоминания о травме. Такие ответы вызывают тревогу и могут оказывать значительное воздействие, как хроническое, так и острое, на качество жизни и физическое и эмоциональное здоровье пациента. PTSD также связана с характеристикой когнитивного расстройства, и пожилые индивидуумы с PTSD характеризуются более сильным снижением когнитивной характеристики по сравнению с пациентами из контрольной группы.

"Шизофрения" относится к хроническому тяжело протекающему расстройству, характеризующемуся спектром психопатологии, включающим позитивные симптомы, такие как необычные или искаженные ментальные образы (например, галлюцинации, бредовые идеи), негативные симптомы, характеризующиеся ослаблением мотивации и адаптивной целенаправленной деятельности (например, ангедо-

нией, эмоциональной тупотью, отсутствием мотивации) и когнитивным нарушением. Несмотря на то, что предполагается, что в основе полного спектра психопатологии при шизофрении лежат нарушения в головном мозге, тем не менее, доступные в настоящее время нейролептические препараты являются в большинстве случаев неэффективными при лечении когнитивных нарушений у пациентов.

"Биполярное расстройство" или "ВР" или " маниакально-депрессивное расстройство" или "маниакально-депрессивное заболевание" относится к хроническому психологическому расстройству/расстройству настроения, которое может быть охарактеризовано значительными изменениями настроения, включающими периоды депрессии и периоды маниакальной эйфории. ВР может быть диагностировано опытным врачом на основе биографии и анамнеза, консультации в форме опроса и медицинского осмотра. Термин "маниакальное состояние" или "маниакальные периоды" или другие варианты относятся к периодам, в которые у индивидуума обнаруживаются некоторые или все из следующих проявлений: перескакивание с одной идеи на другую, быстрая речь, повышенные уровни активности и возбуждения, а также завышенная самооценка, эйфория, неверные суждения, бессонница, нарушенная концентрация и агрессия.

"Амиотрофический боковой склероз", обозначаемый также как ALS, относится к прогрессирующему, приводящему к смертельному исходу, нейродегенеративному заболеванию, характеризующемуся дегенерацией моторных нейронов, нервных клеток в центральной нервной системе, которые регулируют произвольное сокращение мышц. ALS также характеризуется нейрональной дегенерацией в энторинальной области коры и гиппокампе, нарушениями памяти и нейрональной гипервозбудимостью в различных областях головного мозга, таких как кора головного мозга.

"Когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией" относится к когнитивному нарушению, которое развивается у субъектов, подвергаемых противораковой терапии, такой как химиотерапия и радиотерапия. Цитотоксичность и другие вредные побочные воздействия на головной мозг противораковой терапии вызывают когнитивное нарушение в таких функциях, как запоминание, обучение и внимание.

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой неврологическое нарушение, характеризующееся снижением произвольных движений. У страдающего этим заболеванием пациента снижается моторная активность и замедляются произвольные движения по сравнению с нормальным индивидуумом. Пациент имеет характерную "маску" лица, тенденцию спешить при ходьбе, находиться в согнутой позе и испытывает общую мышечную слабость. Проявляется ригидность по типу свинцовой трубы пассивных движений. Еще одной важной характеристикой заболевания является трепет конечностей, возникающий в состоянии покоя и уменьшающийся при движении.

Используемый в изобретении термин "аутизм" относится к расстройству аутистического спектра, которое характеризуется нарушением развития нервной системы, приводящим к расстройству социального взаимодействия и общения, что выражается через ограниченные и патологически циклические действия. "Расстройство аутистического спектра" относится к группе пороков развития, которые включают аутизм, синдром Аспергера, общее расстройство психологического развития без дополнительных уточнений (PDD-NOS или атипичный аутизм), синдром Ретта и дезинтегративное расстройство в детском возрасте.

Умственная отсталость представляет собой генерализованное расстройство, характеризующееся значительным нарушением когнитивной функции и расстройствами адаптационного поведения. Умственную отсталость часто определяют через показатель умственных способностей (IQ) с числом баллов ниже 70. Врожденные причины входят в число многих первопричин умственной отсталости. Дисфункцию нейронной коммуникации также рассматривают в качестве одной из первопричин умственной отсталости (Myrtthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

В ряде случаев, умственная отсталость включает, но этим не ограничивая, синдром Дауна, велокардиофиброзный синдром, фетальный алкогольный синдром, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Клайнфелтера, нейрофиброматоз, врожденный гипотиреоидизм, синдром Вильямса, фенилкетонурию (PKU), синдром Смита-Лэмли-Оптица, синдром Прадера-Вилли, синдром Фелана-МакДермиды, синдром Мовата-Вилсона, цилиопатию, синдром Лоу и X-цепленную умственную отсталость. Синдром Дауна представляет собой расстройство, которое включает комбинацию врожденных пороков развития, включающих некоторую степень умственной отсталости, характерные черты лица и, часто, пороки сердца, повышенную склонность к инфекционным заболеваниям, проблемы со зрением и слухом и другие проблемы со здоровьем. Синдром ломкой X-хромосомы представляет собой широко распространенную форму врожденной умственной отсталости, которая встречается с частотой 1 из 4000 у мужчин и 1 из 8000 у женщин. Этот синдром также характеризуется задержкой психического развития, гиперактивностью, синдромом нарушения внимания и поведением, подобным аутистичному поведению. Эффективного лечения синдрома ломкой X-хромосомы не существует.

Обсессивно-компульсивное расстройство ("OCD") представляет собой ментальное состояние, которое чаще всего характеризуется навязчивыми повторяющимися нежелательными мыслями (компульсивными мыслями), что приводит к компульсивному поведению и умственной деятельности, по поводу которых индивидуум испытывает непреодолимое желание их выполнить (компульсивное побуждение). Современные эпидемиологические данные указывают, что по распространенности обсессивно-

компульсивное расстройство (OCD) занимает четвертое место среди психических расстройств в США. В ряде исследований высказываются предположения, что распространенность обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) составляет от одного до трех процентов, хотя распространенность клинически диагностированного OCD составляет значительно меньшую величину, что позволяет сделать предположение, что многих индивидуумов с этим расстройством не подвергали диагностике. Пациентов с OCD чаще всего выявляет психолог, психиатр или психоаналитик на основе диагностических критерии, которые приведены в "Руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств" 4 переработанное издание (DSM-IV-TR) (2000), включающих характеристики навязчивых мыслей и компульсивных побуждений.

Наркомания (например, привыкание к лекарственным средствам, алкогольная зависимость) представляет собой психическое расстройство. Наркомания не возникает сразу же после воздействия вещества, которое не следовало принимать. Напротив, наркомания включает в себя множество сложных нейронных адаптаций, которые развиваются в течение разных временных интервалов от нескольких часов до нескольких дней или нескольких месяцев (Kauer J. A. Nat. Rev. Neurosci., 2007, 8, 844-858). Путь к наркомании обычно начинается с добровольного приема одного или нескольких не подлежащих свободному обращению веществ (контролируемых веществ), таких как наркотики, барбитураты, метамфетамины, алкоголь, никотин и любое из множества других таких веществ, распространение которых контролируется законом. С течением времени, при длительном применении контролируемого вещества (веществ), способность к добровольному воздержанию от контролируемого вещества (веществ) нарушается в результате воздействий при длительном применении на функцию мозга и, следовательно, на поведение. Как таковая, наркомания обычно характеризуется навязчивым пристрастием, стремлением и применением вещества, которые сохраняются, даже несмотря на осведомленность по поводу негативных последствий. Пристрастия могут представлять собой изменения в основе нейробиологии пациента, которые, по-видимому, следует существенным образом устранивать, если ставится задача возвращения к нормальному состоянию. Наркомания также характеризуется зачастую симптомами абstinенции, которые в случае некоторых веществ являются опасными для жизни (например, алкоголь, барбитураты), а в случае других веществ могут приводить к существенному клиническому проявлению (которое может включать тошноту, рвоту, лихорадку, головокружение и обильное потоотделение), патологическому состоянию и снижение способности возвращения кциальному состоянию. Например, алкоголизм, также известный как алкогольная зависимость, является одним из типов такой наркомании. Алкоголизм, главным образом, характеризуется четырьмя симптомами, которые включают пристрастие, утрату контроля, физическую зависимость и толерантность. Эти симптомы также могут характеризовать зависимость от других контролируемых веществ. Пристрастие к алкоголю, также как и к другим контролируемым веществам, часто является столь же сильным, как и потребность в пище или воде. Таким образом, алкоголик может продолжать пить, несмотря на серьезные последствия для его семьи, здоровье и/или юридические последствия.

"Лечение" состояния или пациента относится к процессу принятия мер с целью достижения положительных или требуемых результатов, в том числе клинических результатов. Положительные или требуемые клинические результаты включают, но этим не ограничивая, предотвращение или замедление прогрессирования заболевания или расстройства или облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы (CNS), такими как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркомания. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии расстройства центральной нервной системы (CNS) (такого как расстройство, описанное в изобретении). В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов когнитивного нарушения, связанного с таким расстройством центральной нервной системы (CNS). В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптом представляет собой когнитивное нарушение или когнитивное расстройство. Лечение возрастного когнитивного нарушения дополнительно включает замедление превращения возрастного когнитивного нарушения (включающего, но этим не ограничивая, MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (например, AD).

"Лечение когнитивного нарушения" относится к процессу принятия мер по улучшению когнитивной функции у субъекта с когнитивным нарушением, в результате чего характеристика субъекта в одном или более когнитивных тестах улучшается до любой обнаруживаемой степени, или предотвращается дальнейшее снижение когнитивной функции. Предпочтительно, чтобы когнитивная функция субъекта после лечения когнитивного нарушения была как можно более близка к функции нормального здорового

субъекта. Лечение когнитивного нарушения у людей может улучшать когнитивную функцию до любой обнаруживаемой степени, но предпочтительно, чтобы улучшение позволяло субъекту с нарушением когнитивной функции осуществлять нормальную повседневную жизнедеятельность на таком уровне, который бы соответствовал уровню нормального здорового субъекта. В ряде случаев, "лечение когнитивного нарушения" относится к процессу принятия мер по улучшению когнитивной функции у субъекта с когнитивным нарушением, в результате чего характеристика субъекта в одном или более когнитивных тестах улучшается до любой обнаруживаемой степени, или предотвращается дальнейшее снижение когнитивной функции. Предпочтительно, чтобы когнитивная функция субъекта после лечения когнитивного нарушения была как можно более близка к функции нормального здорового субъекта. В ряде случаев, "лечение когнитивное нарушение" у субъекта с возрастным когнитивным нарушением относится к процессу принятия мер по улучшению когнитивной функции у субъекта, в результате чего когнитивная функция субъекта после лечения когнитивного нарушения более близка к функции нормального здорового субъекта из соответствующей возрастной группы или функции молодого совершеннолетнего субъекта.

"Введение" вещества, соединения или средства субъекту может быть осуществлено различными способами, известными специалистам в этой области. Например, соединение или средство может быть введено внутривенно, артериально, внутривенно, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, подкожно, окулярно, сублингвально, перорально (путем проглатывания), интраназально (путем ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем всасывания, например, через поры кожи). Соединение или средство может быть также соответствующим образом введено с помощью заряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например, пластырей и насосов, или лекарственных форм, которые обеспечивают продолжительное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или средства. Введение может быть также осуществлено, например, один раз, множество раз и/или на протяжении одного или более продолжительных периодов. В некоторых аспектах, введение включает как прямое введение, в том числе самовведение, так и косвенное введение, в том числе акт назначения лекарственного средства. Например, к понятию введения лекарственного средства пациенту в изобретении относят лечащего врача, который инструктирует пациента по поводу самостоятельного введения лекарственного средства, или другого человека, который будет вводить лекарственное средство, и/или того человека, который выписывает лекарственное средство пациенту.

Применение соответствующих способов введения вещества, соединения или средства субъекту будет также зависеть, например, от возраста субъекта, является ли субъект подвижным или неподвижным на момент введения, страдает ли субъект когнитивным нарушением на момент введения, от степени нарушения и химических и биологических свойств соединения или средства (например, растворимости, усвоемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления соединение или средство вводят субъекту, например перорально путем проглатывания, или, например, внутривенно путем инъекции. В некоторых вариантах осуществления перорально вводимое соединение или средство находится в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением или с замедленным высвобождением, или соединение или средство вводят с помощью устройства для такого замедленного или пролонгированного высвобождения.

Используемые в изобретении обозначения "агонист $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A", "агонист $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A" или "агонист $\alpha 5$ рецептора GABA_A" и другие варианты относятся к соединению, которое усиливает функцию $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (GABA_A R), т.е. соединению, которое увеличивает GABA-управляемые потоки Cl⁻. В некоторых вариантах осуществления используемый в изобретении агонист $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A относится к позитивному аллостерическому модулятору, который повышает активность GABA. Агонисты $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают агонисты $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A всех формул и конкретные описанные в изобретении агонисты $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A и их гидраты, сольваты, полиморфы, соли (например, фармацевтически приемлемые соли), изомеры (например, стереоизомеры, E/Z изомеры и таутомеры) и их комбинации.

"Нейролептик", "нейролептическое средство", "нейролептическое лекарственное средство" или "нейролептическое соединение" относится к (1) типичному или атипичному нейролептику; (2) к средству, которое выбирают из допамиnergических средств, глутаматергических средств, позитивных аллостерических модуляторов рецептора NMDA, ингибиторов обратного захвата глицина, ингибитора обратного захвата глутамата, агонистов или позитивных аллостерических модуляторов (PAM) метаботропных рецепторов глутамата (mGluRs) (например, агонистов или PAM mGluR2/3), позитивных аллостерических модуляторов (PAM) рецептора глутамата glur5, позитивных аллостерических модуляторов (PAM) M1 мускаринового ацетилхолинового рецептора (mAChR), агонистов гистаминового H3 рецептора, антагонистов AMPA/каинатного рецептора, ампакинов (CX-516), пролекарств глутатиона, норадренергических средств, модуляторов серотонинового рецептора, холинергических средств, антагонистов каннабиоида CB1, антагонистов нейрокинина 3, агонистов нейротензина, ингибиторов МАО В, ингибиторов PDE10, ингибиторов nNOS, нейростероидов и нейротрофических факторов, агонистов или позитивных аллосте-

рических модуляторов (PAM) альфа-7 никотинового холинорецептора, агонистов серотонина 2C; и/или (3) средству, которое применяют при лечении одного или более признаков или симптомов шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния).

Используемые в изобретении "типовные нейролептики" относятся к традиционным нейролептикам, которые продуцируют нейролептические эффекты, а также отрицательно воздействуют на моторику, что связано с нарушениями в нигростриарной дофаминергической системе. Эти экстрапирамидальные побочные эффекты (EPS) включают паркинсонизм, акатизию, позднюю дискинезию и дистонию. См. Baldessarini and Tarazi in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10 Edition, 2001, pp. 485-520.

Используемые в изобретении "атипичные нейролептики" относятся к нейролептическим лекарственным средствам, которые продуцируют нейролептические эффекты без экстрапирамидальных побочных эффектов или при их минимальном присутствии и включают, но этим не ограничивая, арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, оланзапин, лурасидон, палиперидон, кветиапин, рисперидон и зипрасидон. "Атиповные" нейролептики отличаются от традиционных нейролептиков по их фармакологическим профилям. В то время как традиционные нейролептики характеризуются преимущественно блокадой D₂ допаминового рецептора, атиповные нейролептики проявляют антагонистические эффекты в отношении многих рецепторов, включающих 5HT_a и 5HT_c серотониновые рецепторы, и с разной степенью рецепторной аффинности. Атиповные нейролептические лекарственные средства обычно относят к антагонистам серотонина/допамина, что связано с популярной гипотезой о том, что в основе действия "атипично-го" нейролептического лекарственного средства или нейролептических лекарственных средств второго поколения лежит более высокое сродство к рецептору 5HT₂, чем к рецептору D₂. Однако, атиповные нейролептики часто проявляют побочные эффекты, включающие, но этим не ограничивая, увеличение массы тела, диабет (например, сахарный диабет второго типа), гиперлипидемию, удлинение интервала QT, миокардит, сексуальные побочные эффекты, экстрапирамидальные побочные эффекты и катаракту. Таким образом, атиповные нейролептики не представляют однородный класс, принимая во внимание их различия, как с точки зрения облегчения клинических симптомов, так и их возможности индуцирования побочных эффектов, таких как побочные эффекты, перечисленные выше. Кроме того, описанные выше широко распространенные побочные эффекты атиповных нейролептиков часто накладывают ограничения на дозы нейролептиков, которые можно применять в случае этих средств.

Мемантин, который имеет химическое название 3,5-диметиладамантан-1-амин или 3,5-диметилтрицикло[3,3,1,1^{3,7}]декан-1-амин, является неконкурентным антагонистом рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) с умеренной аффинностью. Фирменные наименования мемантина включают: Axura® и Akatinol® (Merz), Namenda® (Forest Laboratories), Ebixa® и Abixa® (Lundbeck) и Memox® (Unipharm). Мемантин одобрен в США в качестве лекарственного средства для лечения умеренной и тяжелой формы болезни Альцгеймера (AD) в дозе до 28 мг/сутки. Производные или аналоги мемантина, которые включают соединения, структурно или химически похожие на мемантин, также применяют в настоящем изобретении. Такие производные или аналоги мемантина включают, но этим не ограничивая, соединения, раскрытое в патентных документах US патенты № 3391142, 4122193, 4273774 и 5061703; US US20040087658, US20050113458, US20060205822, US20090081259, US20090124659 и US20100227852; EP EP2260839A2, EP патент EP1682109B1 и PCT WO 2005079779, содержание которых включено в изобретение путем ссылки на них. Мемантин, используемый в настоящем изобретении, включает мемантин и его производные и аналоги, а также их гидраты, полиморфы, пролекарства, соли и сольваты. Используемый в изобретении мемантин также включает композицию, содержащую мемантин или его производное или аналог или фармацевтически приемлемую соль, их гидрат, сольват, полиморф или пролекарство, где композиция необязательно дополнительно включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство (такое как терапевтическое средство, применяемое для лечения расстройства центральной нервной системы (CNS) или связанных с ним когнитивных нарушений). В некоторых вариантах осуществления композиция мемантина, подходящая для применения в настоящем изобретении, включает мемантин и второе терапевтическое средство, которое представляет собой донепезил (под торговым названием арисепт).

Используемый в изобретении "ингибитор ацетилхолинэстеразы" или "AChE-I" относится к средству, которое ингибитирует способность фермента холинэстеразы разрушать нейротрансмиттер ацетилхолин, в результате чего увеличивается концентрация и период действия ацетилхолина, в основном в синапсах головного мозга или нервномышечных соединениях. AChE-I, подходящие для использования в этом изобретении, могут включать, например, подкатегории (i) обратимо действующие неконкурентные ингибиторы или обратимо действующие конкурентные ингибиторы, (ii) необратимо действующие и (iii) квазинеобратимо действующие ингибиторы.

Используемое в изобретении "одновременное введение" означает, что агонист α5-содержащего рецептора GABA_A (например, положительный аллостерический модулятор α5-содержащего рецептора GABA_A) и второе терапевтическое средство (например, нейролептик, мемантин или AChE-I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят с временным интервалом не

более чем приблизительно 15 мин, и, в некоторых вариантах осуществления, не более чем приблизительно 10 мин. Когда лекарственные средства вводят одновременно, агонист $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (например, положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A) и второе терапевтическое средство (например, нейролептик, мемантин или AChE-I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы могут содержаться в одной и той же дозе (например, лекарственная форма с однократной дозировкой, включающая как агонист $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (например, положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A), так и второе терапевтическое средство (например, нейролептик, мемантин или AChE-I), или в дискретных дозах (например, агонист $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (например, положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A) или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в одной лекарственной форме, а второе терапевтическое средство (например, нейролептик, мемантин или AChE-I) или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в другой лекарственной форме).

Используемый в изобретении термин "последовательное введение" означает, что агонист $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (например, положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A) и второе терапевтическое средство (например, нейролептик, мемантин или AChE-I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят с временным интервалом более чем приблизительно 15 мин, и, в некоторых вариантах осуществления, более чем приблизительно один час или вплоть до 12-24 ч. Первым может быть введен либо агонист $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (например, положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A), либо второе терапевтическое средство (например, нейролептик, мемантин или AChE-I). Агонист $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (например, положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A) и второе терапевтическое средство (например, нейролептик, мемантин или AChE-I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы для последовательного введения могут содержаться в дискретных лекарственных формах, необязательно находящихся в одном и том же контейнере или в одной и той же упаковке.

"Терапевтически эффективное количество" лекарственного средства или средства представляет собой количество лекарственного средства или средства, которое при введении субъекту будет обеспечивать требуемый терапевтический эффект, например улучшение когнитивной функции у субъекта, например, у пациента с когнитивным нарушением, связанным с расстройством центральной нервной системы (CNS). Полный терапевтический эффект необязательно достигается при введении одной дозы, и может достигаться только после введения ряда доз. Поэтому, терапевтически эффективное количество может быть введено в результате одного или более введений. Точно определенное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от массы тела субъекта, его общего состояния здоровья и возраста, природы и степени когнитивного нарушения или других симптомов расстройства центральной нервной системы (CNS) (таких как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное аффективное расстройство, боковой амиотрофический склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркомания) и от терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и от способа введения. Для специалиста не представляет особого труда определить эффективное количество для данной ситуации путем проведения обычного эксперимента.

Соединения по настоящему изобретению также включают их пролекарства, аналоги или производные. Термин "пролекарство" является общепринятым и включает в себя соединения или средства, которые при физиологических условиях превращаются в позитивные аллостерические модуляторы $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A. Общим методом получения пролекарства является выбор фрагментов, которые гидролизуются или метаболизируются при физиологических условиях с образованием требуемого соединения или средства. В других вариантах осуществления, пролекарство превращается в результате действия ферментов животного-хозяина в положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A.

Используемый в изобретении термин "аналог" относится к соединению, которое функционально напоминает другое химическое соединение, но не имеет одинаковой с ним химической структуры. Например, аналог достаточно похож на основное или исходное соединение, в результате чего он может заменить основное соединение при применении в терапевтических целях, несмотря на незначительные структурные различия.

Используемый в изобретении термин "производное" относится к химической модификации соединения. Химические модификации соединения могут включать, например, замену водорода на алкил, ацил или аминогруппу. Также возможны и многие другие модификации.

Используемый в изобретении термин "алифатический фрагмент" относится к линейному или раз-

ветвленному алкилу, алкенилу или алкинилу. Следует иметь в виду, что варианты осуществления алкенила или алкинила требуют, по меньшей мере, наличия двух углеродных атомов в цепи алифатического фрагмента. Алифатические группы обычно содержат от 1 (или 2) до 12 углеродов, например, от 1 (или 2) до 4 углеродов.

Используемый в изобретении термин "арил" относится к моноциклической или бициклической карбоциклической ароматической кольцевой системе. Используемый в изобретении арил включает (C_6 - C_{12})арил-. Например, используемый в изобретении арил может представлять собой C_6 - C_{10} моноциклическую или C_8 - C_{12} бициклическую карбоциклическую ароматическую кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления используемый в изобретении арил может представлять собой (C_6 - C_{10})арил-. Фенил (или Ph) является примером моноциклической ароматической кольцевой системы. Бициклические ароматические кольцевые системы включают системы, в которых оба кольца являются ароматическими, например, нафтил, и системы, в которых только одно из двух колец является ароматическим, например, тетралин.

Используемый в изобретении термин "гетероцикл" относится к моноциклической или бициклической неароматической кольцевой системе, имеющей от 1 до 4 гетероатомов или гетероатомных групп, выбранных из O, N, NH, S, SO или SO_2 , в химически стабильном расположении. Используемый в изобретении гетероцикл включает 3-12-членный гетероциклик-, имеющий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, NH, S, SO или SO_2 . Например, используемый в изобретении гетероцикл может представлять собой 3-10-членную моноциклическую или 8-12-членную бициклическую неароматическую кольцевую систему, имеющую от 1 до 4 гетероатомов или гетероатомных групп, выбранных из O, N, NH, S, SO или SO_2 , в химически стабильном расположении. В некоторых вариантах осуществления используемый в изобретении гетероцикл может представлять собой 3-10-членный гетероциклик-, имеющий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, NH, S, SO или SO_2 . В варианте осуществления "гетероциклила", одно или оба кольца бициклической неароматической кольцевой системы могут содержать указанный гетероатом или гетероатомные группы. В другом варианте осуществления бициклического "гетероциклила", одно из двух колец может быть ароматическим. В еще одном варианте осуществления гетероциклической кольцевой системы, неароматическое гетероциклическое кольцо может необязательно являться конденсированным с ароматическим карбоциклом.

Примеры гетероциклических колец включают 3-1Н-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-он, 2-тетрагидро-фуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетра-гидротиофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тио-морфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиеразинил, 2-тетра-гидропиеразинил, 3-тетрагидропиеразинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидаэолидинил, 2-имидаэолидинил, 4-имидаэолидинил, 5-имидаэолидинил, индолинил, тетрагидро-хинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

Используемый в изобретении термин "гетероарил" относится к моноциклической или бициклической ароматической кольцевой системе, имеющей от 1 до 4 гетероатомов или гетероатомных групп, выбранных из O, N, NH или S, в химически стабильном расположении. Используемый в изобретении гетероарил включает 5-12-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, NH или S. В некоторых вариантах осуществления используемый в изобретении гетероарил может представлять собой 5-10-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, NH или S. Например, используемый в изобретении гетероарил может представлять собой 5-10-членную моноциклическую или 8-12-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему, имеющую от 1 до 4 гетероатомов или гетероатомных групп, выбранных из O, N, NH или S, в одном или обоих кольцах в химически стабильном расположении. В таком варианте осуществления "гетероарила" в виде бициклической ароматической кольцевой системы: оба кольца являются ароматическими; и одно или оба кольца могут содержать указанный гетероатом или гетероатомные группы.

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

Используемый в изобретении термин "циклоалкил или циклоалкенил" относится к моноциклической или конденсированной или мостиковой бициклической карбоциклической кольцевой системе, которая не является ароматической. Например, используемый в изобретении циклоалкил или циклоалкенил

могут представлять собой C3-C10 моноциклическую или конденсированную или мостиковую C8-C12 бициклическую карбоциклическую кольцевую систему, которая не является ароматической. Циклоалкенильные кольца имеют одну или более единиц ненасыщенности. Предпочтительные циклоалкенильные или циклоалкенильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, адамантил и декалинил.

Используемые в изобретении условные обозначения углеродного атома могут включать в себя указанное целое число и любое промежуточное целое число. Например, число углеродных атомов в (C₁-C₄)алкильной группе составляет 1, 2, 3 или 4. Следует иметь в виду, что эти условные обозначения относятся к суммарному числу атомов в соответствующей группе. Например, в (C₃-C₁₀)гетероциклическом числе углеродных атомов и гетероатомов составляет 3 (в случае азиридина), 4, 5, 6 (в случае морфолина), 7, 8, 9 или 10.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к средству или соединению по изобретению, которые являются терапевтически активной нетоксичной формой соединений в виде соли присоединения основания и соли присоединения кислоты. Форма соли присоединения кислоты соединения, которое находится в форме свободного основания, может быть получено путем взаимодействия указанной формы свободного основания с соответствующей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, галогенводородная кислота, такая как хлористоводородная или бромистоводородная, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и другие подобные неорганические кислоты; или органическая кислота, такая как, например, уксусная кислота, гидроксиукусная кислота, пропановая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, циклическая кислота, салициловая кислота, п-аминосалициловая кислота, памовая кислота и другие подобные органические кислоты. См., например, патентный документ WO 01/062726.

Соединения, содержащие кислотные протоны, могут быть превращены в их терапевтически активную нетоксичную форму соли присоединения основания, например, соли металлов или аминов, путем взаимодействия с соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие формы солей присоединения основания включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и другие подобные соли, соли с органическими основаниями, например, соли с N-метил-D-глюкозином, гидрабамином, и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и другие подобные аминокислоты. И наоборот, указанные солевые формы могут быть превращены в свободные формы путем взаимодействия с соответствующим основанием или кислотой.

Соединения и их соли могут находиться в форме сольватата, который входит в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкогольяты и другие подобные сольваты. См., например, патентный документ WO 01/062726.

Используемый в изобретении термин "гидрат" относится к комбинации воды с соединением, в которой вода сохраняет свое молекулярное состояние в качестве воды и или абсорбирована, адсорбирована, или содержится внутри кристаллической решетки исходного соединения.

Используемый в изобретении термин "полиморф" относится к различным кристаллическим формам одного и того же соединения и к другим твердотельным молекулярным формам, включающим псевдополиморфы, такие как гидраты (например, связанная вода, присутствующая в кристаллической структуре) и сольваты (например, связанные растворители, не являющиеся водой) одного и того же соединения. Различные кристаллические полиморфы имеют различные кристаллические структуры из-за различной упаковки молекул в решетке. Это приводит к различным симметриям кристаллов и/или различным параметрам элементарной ячейки, которые непосредственно влияют на физические свойства, такие как характеристики дифракционной рентгенограммы кристаллов или порошков. Другой полиморф, например, будет, в общем случае, характеризоваться другим набором углов дифракции и другими значениями интенсивностей. Поэтому порошковый рентгеноструктурный анализ можно использовать в качестве воспроизводимого и надежного способа для идентификации различных полиморфов или твердой формы, которая содержит более одного полиморфа. Кристаллические полиморфные формы представляют интерес для фармацевтической промышленности и особенно для тех специалистов, которые участвуют в разработке подходящих лекарственных форм. Если полиморфная форма не сохраняет свое постоянство в процессе клинических испытаний или исследований на стабильность, то используемая или изучаемая точная лекарственная форма не может применяться с целью сопоставления одной партии продукта с другой партией продукта. Когда соединение использует в клинических испытаниях или в серийно выпускаемом продукте, также желательно иметь в распоряжении способы получения соединения в требуемой полиморфной форме с высокой степенью чистоты, поскольку присутствующие примеси могут вызывать нежелательные токсикологические эффекты. Конкретные полиморфные формы могут проявлять повышенную термодинамическую стабильность или могут быть более легко получены с высокой степенью чистоты в больших количествах и, следовательно, они являются более подходящими для использования в фармацевтических составах. Конкретные полиморфы могут проявлять другие полезные физические

свойства, такие как отсутствие склонности к гигроскопичности, повышенная растворимость и повышенные скорости растворения, обусловленные различными энергиями кристаллических решеток.

В этом изобретение предполагается применение всех изомеров соединений формул I-IV. Используемый в изобретении "изомер" включает оптические изомеры (такие как стереоизомеры, например, энантиомеры и диастереоизомеры), Z изомеры (для заместителей, имеющих наибольшее старшинство (по правилам Канна-Ингольда-Прелога) в случае их расположения по одну сторону двойной связи) или E изомеры (для тех же заместителей, расположенных по разные стороны) и таутомеры. Многие из соединений, применяемых в способах и композициях этого изобретения, имеют по меньшей мере один стереогенный центр в их структуре. Этот стереогенный центр может присутствовать в R или S конфигурации, где указанное R и S обозначение используют в соответствии с правилами, описанными в публикации Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. Изобретение также имеет отношение ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереоизомерные формы, соединений или их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров). См., например, патентный документ WO 01/062726. Кроме того, конкретные соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в форме Z изомеров (для заместителей, имеющих наибольшее старшинство (по правилам Канна-Ингольда-Прелога) в случае их расположения по одну сторону двойной связи) или E изомеров (для тех же заместителей, расположенных по разные стороны). В каждом случае, изобретение включает в себя как смеси, так и выделенные индивидуальные изомеры. Несколько заместителей на пиперидинильном или азепанильном кольце могут также находиться в цис- или транс-положении по отношению друг к другу относительно плоскости пиперидинильного или азепанильного кольца. Некоторые из соединений могут также существовать в таутомерных формах. Предполагается, что такие формы, хотя они в явном виде и не указаны в описанных в изобретении формулах, входят в объем настоящего изобретения. Что касается способов и композиций по настоящему изобретению, то ссылка на соединение или соединения включает все возможные изомерные формы этого соединения и их смеси, если конкретная изомерная форма не упоминается специально. См., например, патентный документ WO 01/062726.

Соединения по изобретению усиливают функцию $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A, т.е. они представляют собой агонисты $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A (например, позитивные аллостерические модуляторы $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A) и они способны увеличивать GABA-управляемые потоки Cl⁻.

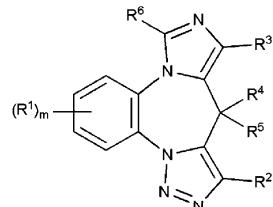
В изобретении предлагаются, кроме того, фармацевтические композиции, включающие одно или более соединений по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по этому изобретению могут дополнительно включать второе терапевтическое средство, такое как нейролептик, мемантин или AChE-I.

В изобретении предлагаются, кроме того, способы лечения когнитивного нарушения, связанного с указанными расстройствами центральной нервной системы (CNS), которое чувствительно к воздействию позитивных аллостерических модуляторов $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, например, возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (MCI), амнестического умеренного когнитивного нарушения (aMCI), возрастного нарушения памяти (AAMI), возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD), деменции, болезни Альцгеймера (AD), продромального периода болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), шизофрении, биполярного расстройства, амиотрофического бокового склероза (ALS), когнитивного нарушения, связанного с раковой терапией, умственной отсталости, болезни Паркинсона (PD), расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта, компульсивного поведения и наркомании. В конкретных вариантах осуществления способ представляет собой способ лечения возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (MCI), амнестического умеренного когнитивного нарушения (aMCI), возрастного нарушения памяти (AAMI), возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD), деменции, болезни Альцгеймера (AD), продромального периода болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), шизофрении, биполярного расстройства, амиотрофического бокового склероза (ALS), когнитивного нарушения, связанного с раковой терапией, умственной отсталости, болезни Паркинсона (PD), расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта, компульсивного поведения и наркомании. В конкретных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования описанных в изобретении расстройств центральной нервной системы (CNS) (таких как описанные в изобретении расстройства). В конкретных вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с расстройством центральной нервной системы (CNS). В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптом представляет собой когнитивное нарушение или когнитивное расстройство. В другом аспекте изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации.

Различные расстройства центральной нервной системы (CNS) с когнитивным нарушением (например, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменция, болезнь Альцгеймера(AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией, умственная отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркомания) могут иметь самую разнообразную этиологию. Однако симптомом когнитивного нарушения в каждом из упомянутых выше расстройствах может иметь общие для всех причины. Поэтому, композиция или способ лечения, которые дают положительный лечебный эффект в отношении когнитивного нарушения при одном расстройстве центральной нервной системы (CNS), могут также давать положительный лечебный эффект в отношении когнитивного нарушения при другом расстройстве центральной нервной системы.

Производные бензодиазепина.

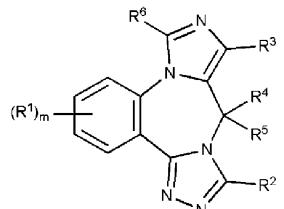
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы II



II,

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморф, изомер или их комбинация, где m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ определены выше.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы IV



IV,

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, полиморф, изомер или их комбинация, где значения радикалов определены выше.

Также предполагается, что любой описанный в изобретении вариант осуществления представляет немеченные, а также изотопно меченные формы соединений, если не указано иное. Изотопно меченные соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в изобретении, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий выбранную атомную массу или массовый номер. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I соответственно. Изобретение включает различные изотопно меченные соединения, определяемые в изобретении, например, соединения, в которых присутствуют такие радиоактивные изотопы, как ³H, ¹³C и ¹⁴C. Такие изотопно меченные соединения могут применяться в исследованиях метаболизма (предпочтительно, с ¹⁴C), исследованиях кинетики реакций (например, с ²H или ³H), в методах обнаружения и визуализации, таких как позитрон-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в исследованиях распределения лекарственного средства или субстрата в тканях или при лечении пациентов с применением радиотерапии. В частности, изотоп ¹⁸F или мечено им соединение может быть особенно предпочтительным для проведения PET или SPECT исследований. Изотопно меченные соединения по этому изобретению и их пролекарства могут быть получены, как правило, используя методы синтеза, раскрытие в описанных ниже схемах или в примерах и методиках, путем замены немеченного изотопом реагента на легко доступный изотопно меченный реагент.

Любой из перечисленных в изобретении индивидуальных вариантов осуществления, может определять формулу II или IV индивидуально или может быть объединен с получением предпочтительного варианта осуществления этого изобретения.

Общая методология синтеза.

Соединения по этому изобретению могут быть получены, как правило, методами, которые хорошо известны специалистам в этой области. На схемах 1-10 ниже приведены общие схемы синтеза для получения соединений формул II, IV. Для обычных специалистов в области органической химии являются

очевидным, что известны и другие эквивалентные схемы, которые могут быть использованы в качестве варианта для синтеза различных частей молекул, как это показано на общих схемах ниже.

Схема 1
Общий метод синтеза соединения формулы II

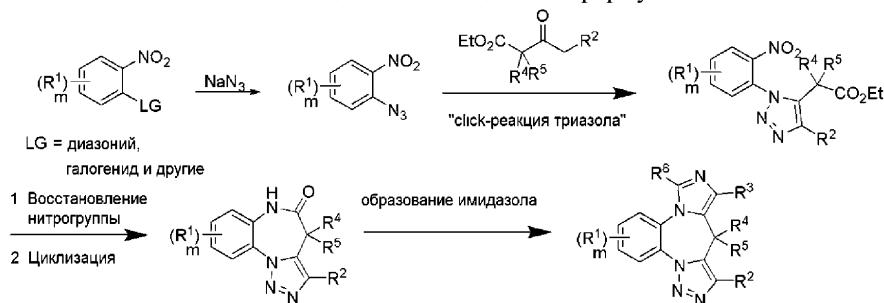


Схема 2

Общий метод синтеза соединения формулы I или III, где X, Y, Z, V и W образуют пиразольное кольцо

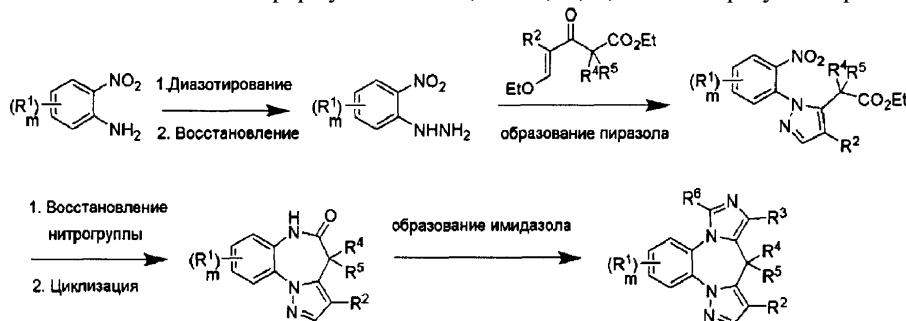


Схема 3

Общий метод синтеза соединения формулы II

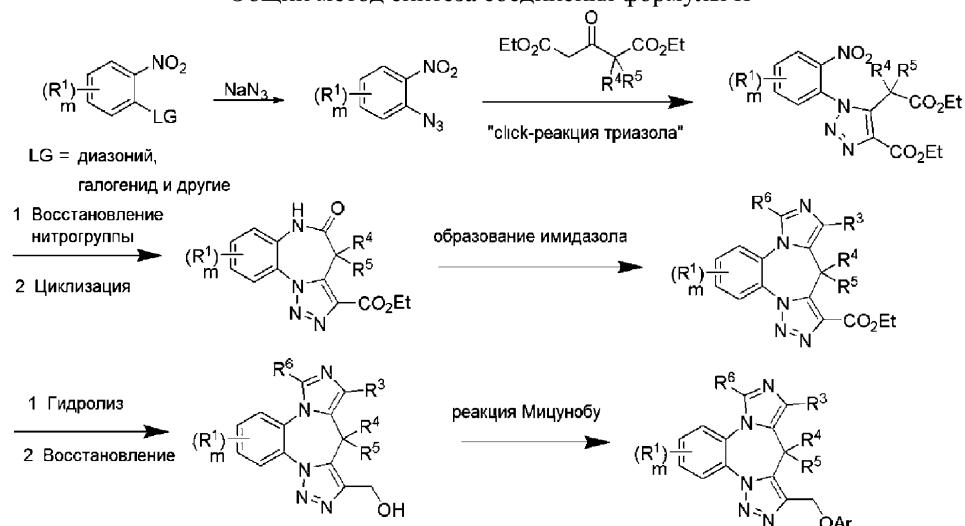
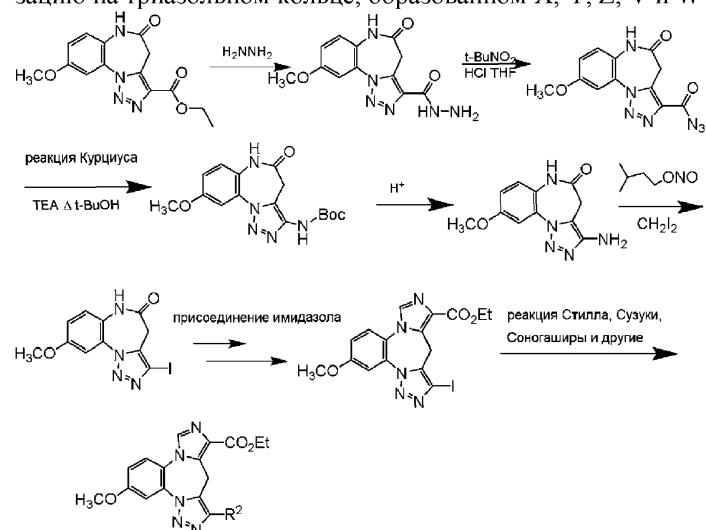
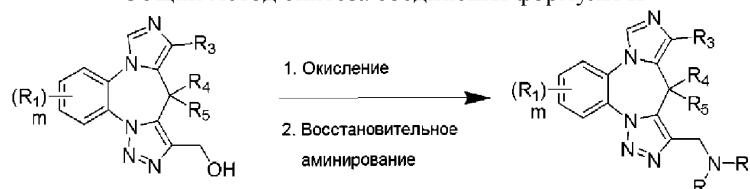


Схема 4

Общий метод синтеза соединений формулы II, позволяющий осуществлять дивергентную функционализацию на триазольном кольце, образованном X, Y, Z, V и W

**Схема 5**

Общий метод синтеза соединения формулы II

**Схема 6**

Общий метод синтеза соединения формулы II

**Схема 7**

Общий метод синтеза соединения формулы IV, где X, Y, Z, V и W образуют замещенное 1,2,4-триазольное кольцо

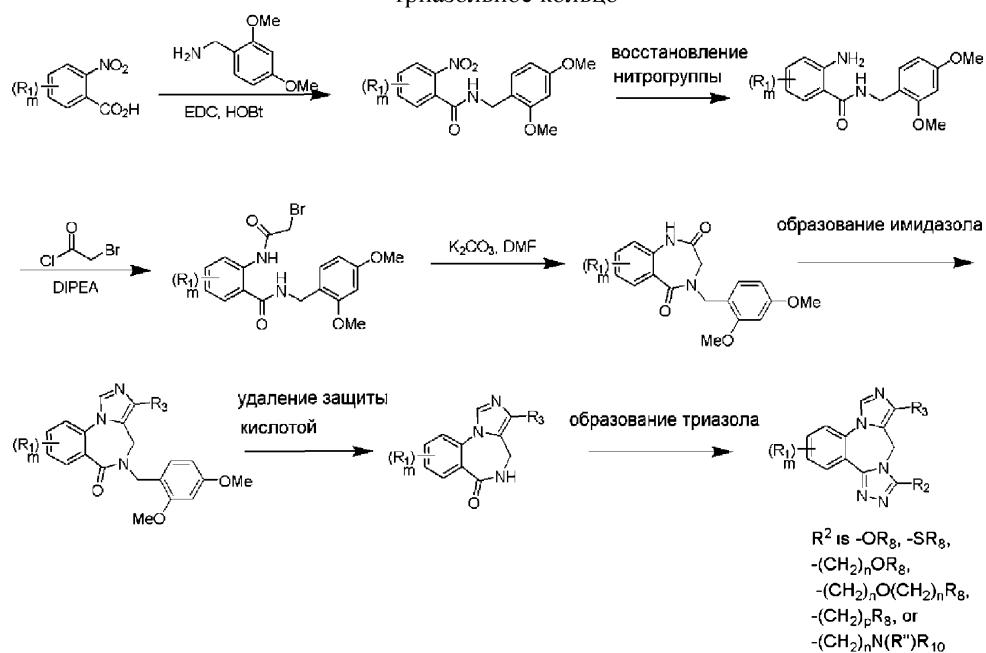


Схема 8

Общий метод синтеза соединения формулы II

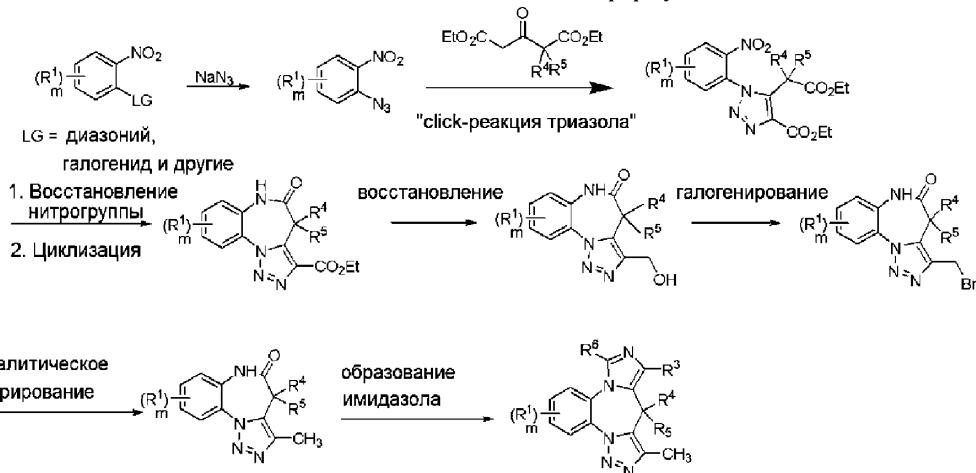


Схема 9

Общий метод синтеза соединения формулы II

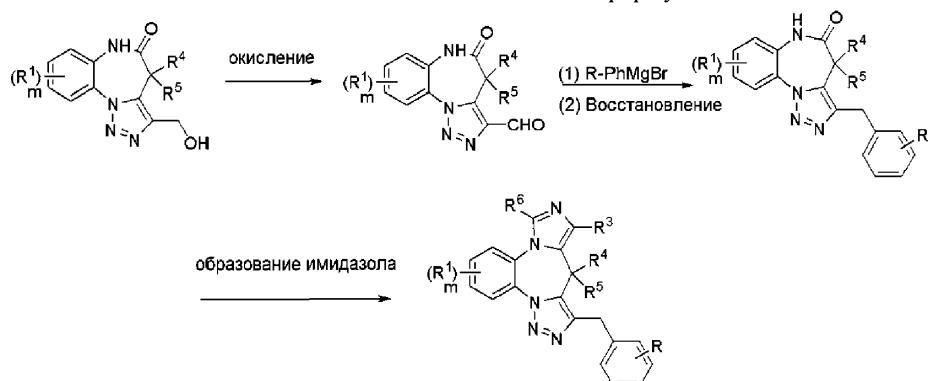
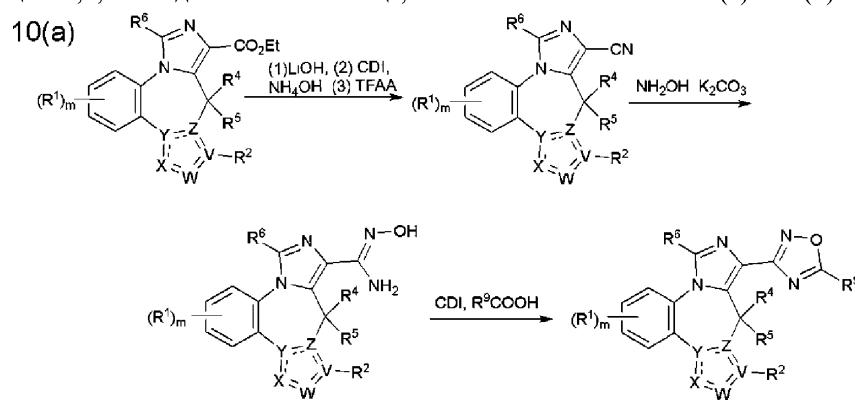


Схема 10

Общий метод синтеза соединения формулы II или IV, где X, Y, Z, V и W образуют замещенное триазольное кольцо, такое как 1,2,3-триазольное кольцо, или 1,2,4-триазольное кольцо и и верхний имидазол замещен с помощью 1,2,4-оксадиазольного кольца, как показано на схемах 10 (a) и 10(b)



10(b)

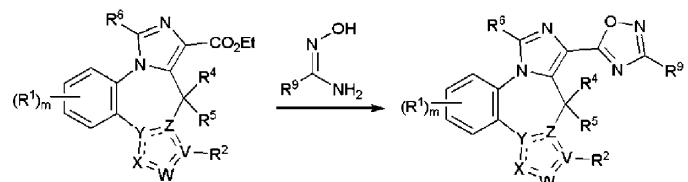
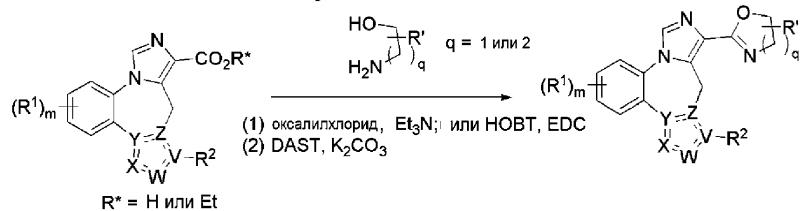
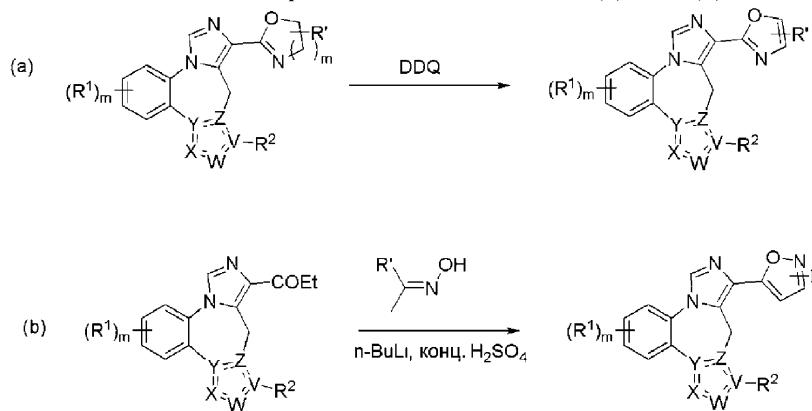


Схема 10а

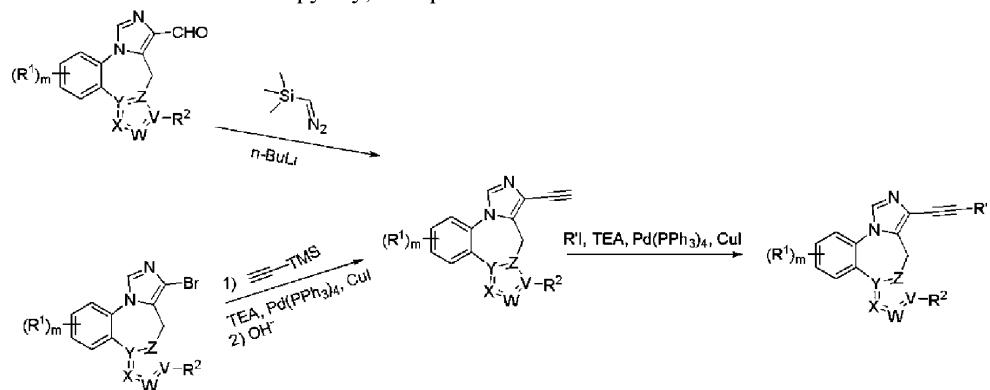
Общий метод синтеза соединения, где R^3 представляет собой необязательно замещенный дигидрооксазольное или оксазинильное кольцо, который показан на схеме 10а

**Схемы 10b(a) и 10b(b)**

Общий метод синтеза соединения, где R^3 представляет собой необязательно замещенный оксазол или изоксазол, который показан на схемах 10b(a) и 10b(b)

**Схема 10с**

Общий метод синтеза соединения, где R^3 представляет собой необязательно замещенную алкинильную группу, который показан на схеме 10с



Для специалистов является очевидным, что соединения формул II, IV с переменными, не являющимися переменными, изображенными выше, могут быть получены путем использования других химических реагентов или методов синтеза.

Фармацевтические композиции и способы введения

В настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формул II, IV или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы, изомеры или их комбинации.

Содержащие основной азот группы, которые присутствуют в соединениях по изобретению, могут быть кватернизованы с помощью таких реагентов, как галогениды низших алкилов, такие как хлористый, бромистый и йодистый метил, этил, пропил и бутил; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дигидрил- и диамилсульфаты, длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарил- хлориды, бромиды и йодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромиды и другие подобные соединения. В результате получают растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты.

Следует иметь в виду, что предпочтительно, чтобы соединения и средства, используемые в композициях по настоящему изобретению, могли легко проникать через гематоэнцефалический барьер при периферическом введении. Однако соединения, которые не могут проникать через гематоэнцефалический барьер, можно также эффективно вводить непосредственно в центральную нервную систему, например, интравентрикулярно или другим нейросовместимым методом.

В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащий R GABA_A приготавливают с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтически приемлемые носители, которые могут быть использованы в этих композициях, включают, но этим не ограничивая, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбидновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, вторичный кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полизтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полизтиленгликоль и ланолин. В других вариантах осуществления, носитель не используют. Например, агонист $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A (например, позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A) может быть введен в одиночку или в качестве компонента фармацевтической композиции (терапевтической композиции). Агонист $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A (например, позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A) может быть приготовлен для введения любым подходящим способом для применения в качестве лекарственного препарата для человека.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические способы по изобретению включают введение композиции изобретения или средства местно, системно или локально. Например, терапевтические композиции соединений или средства по изобретению могут быть приготовлены для введения, например, путем инъекции (например, внутривенно, подкожно или внутримышечно), ингаляции или инсуффляции (или через рот, или через нос) или путем перорального, buccального, сублингвального, трансдермального, назального или парентерального введения. Композиции соединений или средства, описанные в изобретении, могут быть приготовлены как часть импланта или устройства, или приготовлены для медленного или пролонгированного высвобождения. При парентеральном введении, предпочтительно, чтобы терапевтическая композиция соединений или средства для использования в этом изобретении находились в апирогенной физиологически приемлемой форме. Информацию по методам и лекарственным формам можно найти в монографии Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA.

В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции, применяемые для парентерального введения могут включать позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, супензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъецируемые растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые обеспечивают лекарственной форме изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или супендирующие вещества или загустители. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полизтиленгликоль и другие подобные полиолы) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъецируемые органические эфиры, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддерживания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Композиция, включающая позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A, может также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, увлажняющие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено введением различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и других подобных веществ. Может быть также желательно включать в композиции изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и другие подобные вещества. Кроме того, пролонгированное всасывание инъецируемой фармацевтической формы может быть достигнуто путем включения веществ, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, композиции, включающие позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A, могут быть введены перорально, например, в форме капсул, крахмальных капсул, пиллюль, таблеток, леденцов (на ароматизированной основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагакантовой камеди), порошков, гранул, или в форме раствора или супензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии типа "масло в воде" или "вода в масле", или в форме эликсира или сиропа, или в форме пастилок (на инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь) и в других подобных формах, каждая из которых содержит в качестве активного ингредиента заданное количество позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулах, таблетках, пиллюлях, драже, порошках, гранулах и других подобных формах), одна или более композиций, включающих позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A, могут быть смешаны с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или с любым из следующих вспомогательных веществ: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или салициловая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнятели, такие как глицерин; (4) вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или кукурузный крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение вещества, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) окрашивающие вещества. В случае капсул, таблеток и пиллюль, фармацевтические композиции могут также включать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа могут также быть использованы в качестве заполнителей в мягких и твердых капсулах из желатина, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вещества.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микрэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко используемые в этой области, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт (этанол), изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло из пророщенных семян, оливковое, касторовое и сезамовое масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и супендирующие вещества, подсластители, вещества, корrigирующее вкус и запах, окрашивающие вещества, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать супендирующие вещества, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и эфиры сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовая камедь и их смеси.

Описанные в изобретении соединения, средства и их композиции могут быть введены в режиме замедленного, контролируемого или пролонгируемого высвобождения. Термин "длительное высвобождение" является общепризнанным в области фармацевтики и используется в изобретении для обозначения регулируемого высвобождения активного соединения или средства из лекарственной формы в окружающую среду на протяжении (за весь период времени или в течение) продолжительного периода времени, например, больше чем или равного одному часу. Лекарственная форма с длительным высвобождением будет высвобождать лекарственное средство с практически постоянной скоростью на протяжении длительного периода времени или практически постоянное количество лекарственного средства будет высвобождаться постепенно шаг за шагом на протяжении длительного периода времени. Используемый в изобретении термин "длительное высвобождение" включает в себя термины "контролируемое высвобождение" "пролонгированное высвобождение", "устойчивое высвобождение", "отсроченное высвобождение" или "замедленное высвобождение", когда эти термины используются в фармацевтике. В некоторых вариантах осуществления введение лекарственной дозы с длительным высвобождением осуществляется путем использования пластиря или насоса.

Обычный специалист, такой как врач, может легко определить требуемое количество позитивного аллостерического модулятора (модуляторов) $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A для лечения субъекта с использованием композиций и способов по изобретению. Следует иметь в виду, что режим дозирования должен определяться для индивидуума индивидуум с учетом, например, различных факторов, которые изменяют действие позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A, тяжести или стадии заболевания, способа введения и характеристик, присущих только индивидууму, таких как возраст, масса тела, размер тела и степень когнитивного нарушения.

Хорошо известно, что подходящим методом экстраполяции доз среди различных представителей млекопитающих является метод нормализации относительно площади поверхности тела. Для расчета эквивалентной дозы для человека (HED) из дозы, используемой при лечении зависимого от возраста когнитивного нарушения у крыс, может быть использована формула HED (мг/кг) = доза для крысы (мг/кг) \times 0,16 (см. руководство "Оценка безопасной начальной дозы в клинических исследованиях терапевтических средств на взрослых здоровых добровольцах" (Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation и Research)). На-

пример, на основе этой формулы формулу, доза 10 мг/кг для крыс эквивалентна дозе 1,6 мг/кг для людей. Этот пересчет основан на более общей формуле $HED = \text{доза для животного в мг/кг} \times (\text{масса животного в кг}/\text{масса человека в кг})^{0,33}$.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, доза позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A составляет от 0,0001 до 100 мг/кг/сутки (что применительно к обычному мужчине с массой тела 70 кг составляет от 0,007 до 7000 мг/сутки).

В конкретных вариантах осуществления изобретения, интервал введения составляет один раз каждые 12 или 24 ч. Может быть также использовано введение с более частыми интервалами, такими как один раз каждые 6 ч.

Если введение осуществляется с помощью импланта, устройства или лекарственной формы с замедленным или продолжительным высвобождением, позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A может быть введен один раз, или один или более раз периодически на протяжении всей жизни пациента, если в этом возникает необходимость. В медицинской практике могут быть использованы также и другие интервалы введения, промежуточные или более короткие, чем упомянутые выше интервалы дозирования, и они могут быть определены любым специалистом в этой области, следуя способам по этому изобретению.

Желательное время введения может быть определено путем проведения обычного эксперимента любым специалистом в этой области. Например, позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A может вводиться в течение 1-4 недель, 1-3 месяцев, 3-6 месяцев, 6-12 месяцев, 1-2 лет или более, например, в течение всей жизни пациента.

Помимо позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A, композиции по этому изобретению могут также включать другие применяемые в терапии средства. Эти другие применяемые в терапии средства могут быть введены в виде отдельной лекарственной формы одновременно или последовательно с позитивным аллостерическим модулятором $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A с помощью способов по изобретению.

Для обычного специалиста в этой области является очевидным, что описанные в изобретении композиции могут быть адаптированы или модифицированы, если это целесообразно, для вызывающего интерес применения и что описанные в изобретении композиции могут быть использованы в других подходящих областях применения. Например, композиции по этому изобретению могут дополнительно включать второе терапевтическое средство. Такие другие дополнительные компоненты и модификации также входят в объем изобретения.

Фармацевтические композиции с нейролептиками.

Соединения или композиции по этому изобретению могут использоваться в комбинации с нейролептиком при лечении когнитивного нарушения, связанного с шизофренией или биполярным расстройством у субъекта, имеющего указанную шизофрению или биполярное расстройство (например, маниакальное состояние) или подверженного риску возникновения. Нейролептик или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф, который применяют в способах и композициях по этому изобретению, включают как типичные, так и атипичные нейролептики. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции по настоящему изобретению могут использоваться для лечения одного или более позитивных и/или негативных симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции по настоящему изобретению могут использоваться для лечения одного или более симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с биполярным расстройством (в частности, маниакального состояния). В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, соединения или композиции по настоящему изобретению предотвращают или замедляют прогрессирование когнитивного нарушения в форме шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния) у указанного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления нейролептики, подходящие для использования в настоящем изобретении, выбирают из атипичных нейролептиков. Такие атипичные нейролептики включают, но этим не ограничивая, атипичные нейролептики, раскрытие, например, в патентных документах US патенты 4734416, 5006528, 4145434, 5763476, 3539573, 5229382, 5532372, 4879288, 4804663, 4710500, 4831031 и 5312925 и EP патенты EP402644 и EP368388, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфы.

В некоторых вариантах осуществления атипичные нейролептики, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают, но этим не ограничивая, арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, оланзапин, луразидон, палиперидон, кветиапин, рисперидон и зипрасидон и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфы. В некоторых вариантах осуществления нейролептики, подходящие для использования в изобретении, выбирают из арипипразола (Bristol-Myers Squibb), оланзапина (Lilly) и зипрасидона (Pfizer) и их фармацевтически приемлемый солей, гидратов, сольватов и полиморфов.

В некоторых вариантах осуществления нейролептики, подходящие для использования в настоящем изобретении, представляют собой типичные нейролептики, включающие, но этим не ограничивая, аце-

промазин, бенперидол, бромазепам, бромперидол, хлорпромазин, хлорпротиксен, клотиапин, циамемазин, диазепам, диксиразин, дроперидол, флуентиксол, флуфеназин, флуспирilen, галоперидол, гептаминол, изопропамида йодид, левомепромазин, левосульпирид, локсапин, меллерон, мезоридазин, молиндин, оксипертин, оксипротепин, пенфлуридол, перазин, перициазин, перфеназин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, прохлорпемазин, промазин, прометазин, протипендил, пиридоксин, сульпирид, сультопририд, тетрабеназин, тиопроперазин, тиоридазин, тиаприд, тиотиксен, трифлуоперазин, трифлупромазин, тригексифенидил и зуклопентиксол и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, нейролептик или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф может быть выбран из соединений, которые представляют собой дофаминергические средства (такие как антагонисты или агонисты дофаминового рецептора D₁, антагонисты или частичные агонисты дофаминового рецептора D₂, антагонисты или частичные агонисты дофаминового рецептора D₃, антагонисты дофаминового рецептора D₄), глутаматергические средства, позитивные аллостерические модуляторы N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора, ингибиторы обратного захвата глицина, ингибитор обратного захвата глутамата, агонисты или позитивные аллостерические модуляторы (PAM) метаботропных рецепторов глутамата (mGluRs) (например, агонисты или PAM mGluR2/3), позитивные аллостерические модуляторы (PAM) рецептора глутамата glur5, позитивные аллостерические модуляторы (PAM) M1 мускаринового ацетилхолинового рецептора (mAChR), агонисты гистаминового H₃ рецептора, антагонисты α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA)/каинатного рецептора, ампакины (CX-516), пролекарства глутатиона, норадренергические средства (такие как агонисты или антагонисты альфа-2 адренергического рецептора и ингибиторы катехол-О-метил трансферазы (COMT)), модуляторы серотонинового рецептора (такие как антагонисты 5-HT_{2A} рецептора, частичные агонисты 5-HT_{1A} рецептора, агонисты 5-HT_{2C} и антагонисты 5-HT₆, агонисты серотонина 2C), холинергические средства (такие как агонисты или PAM альфа-7 никотинового рецептора, агонисты альфа4-бета2 никотинового рецептора, аллостерические модуляторы никотиновых рецепторов и ингибиторы ацетилхолинэстеразы, агонисты и антагонисты мускаринового рецептора), антагонисты каннабиоида CB1, антагонисты нейрокинина 3, агонисты нейротензина, ингибиторыmonoаминооксидазы (MAO) B, ингибиторы PDE10, ингибиторы нейрональной синтазы оксида азота (nNOS), нейростероиды и нейротрофические факторы.

В некоторых вариантах осуществления описанный в изобретении позитивный аллостерический модулятор α 5-содержащего рецептора GABA_A и описанный в изобретении нейролептик и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят одновременно или последовательно или в виде одной лекарственной формы или в виде раздельных лекарственных форм, расфасованных вместе. В других вариантах осуществления, позитивный аллостерический модулятор α 5-содержащего рецептора GABA_A и нейролептик или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят различными способами. Используемый в изобретение термин "комбинация" включает введение с помощью любой из этих лекарственных форм или любого из способов введения.

Фармацевтические композиции с мемантином.

Соединения или композиции по изобретению могут быть использованы в комбинации с мемантином или его производным или его аналогом при лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной системы (CNS) у субъекта, нуждающегося в его лечении или подверженного риску его возникновения, включая, без ограничения, субъектов, подверженных риску возникновения или имеющих возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение, возрастное нарушение памяти (AMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению или биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS) и когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией.

Мемантин, который имеет химическое название 3,5-диметиладамантан-1-амин или 3,5-диметилтрицикло[3,3,1,1^{3,7}]декан-1-амин, является неконкурентным антагонистом рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) с умеренной аффинностью. Фирменные наименования мемантина включают: Axura® и Akatinol® (Merz), Namenda® (Forest Laboratories), Ebixa® и Abixa® (Lundbeck) и Memox® (Unipharm). В настоящее время, мемантин производится в США и более чем в 42 странах по всему миру. Он одобрен в США в качестве лекарственного средства для лечения умеренной и тяжелой формы болезни Альцгеймера (AD) в дозе до 28 мг/сутки. Мемантин и некоторые из его производных и аналогов, которые применяются в настоящем изобретении, раскрыты в патентных документах US № 3391142, 4122193, 4273774 и 5061703, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них. Другие производные или аналоги мемантина, которые применяют в настоящем изобретении, включают, но этим не ограничивая, соединения, раскрытие в патентных документах U.S. Patent Application Publication US20040087658, US20050113458, US20060205822, US20090081259, US20090124659 и US20100227852; EP Patent Application Publication EP2260839A2; EP Patent EP1682109B1 и PCT Application Publication WO

2005079779, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них. Мемантин, используемый в настоящем изобретении, включает мемантин и его производные и аналоги, а также их гидраты, полиморфы, пролекарства, соли и сольваты. Используемый в изобретении мемантин также включает композицию, содержащую мемантин или его производное или аналог или фармацевтически приемлемую соль, их гидрат, сольват, полиморф или пролекарство, где композиция необязательно дополнительно включает по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство (такое как терапевтическое средство, применяемое для лечения расстройства центральной нервной системы (CNS) или связанных с ним когнитивных нарушений). В некоторых вариантах осуществления композиция мемантина, подходящая для применения в настоящем изобретении, включает мемантин и второе терапевтическое средство, которое представляет собой донепезил (под торговым названием арисепт).

В других вариантах осуществления изобретения, позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A и мемантин (или производное/аналог мемантина), или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы или пролекарства вводят одновременно или последовательно, или в одной лекарственной форме или в раздельных лекарственных формах, расфасованных вместе. В других вариантах осуществления, позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A и мемантин (или производное/аналог мемантина), или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы или пролекарства вводят различными способами. Используемый в изобретение термин "комбинация" включает введение с помощью любой из этих лекарственных форм или любого из способов введения.

Фармацевтические композиции с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (AChE-I).

Соединения или композиции по этому изобретению могут быть использованы в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы при лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной системы (CNS), у субъекта, нуждающегося в его лечении или подверженного риску его возникновения, включая, без ограничения, субъектов, подверженных риску возникновения или имеющих возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение, возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению или биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS) и когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией.

Хорошо известные обычному специалисту ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE-I) могут принадлежать к подкатегориям:

- (i) обратимо действующих неконкурентных ингибиторов или обратимо действующих конкурентных ингибиторов,
- (ii) необратимо действующих ингибиторов и/или
- (iii) квази-необратимо действующих ингибиторов.

В конкретном варианте осуществления, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE-I), применяемые в настоящем изобретении, включают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, описанные в патентных документах PCT WO 2014039920 и WO 2002032412; ЕР патенты 468187; 481429-А; и US патенты № 4816456, 4895841, 5041455, 5106856, 5602176, 6677330, 7340299, 7635709, 8058268, 8741808 и 8853219, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

В конкретном варианте осуществления, типичные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE-I), которые могут быть использованы в соответствии с этим изобретением, включают, но этим не ограничивая, унгеремин, ладостигил, демекарий, экотиофат (фосфолин), эдрофоний (тенсилон), такрин (когнекс), пралидоксим (2-РАМ), пиридостигмин (местионон), физостигмин (серин, антилирий), амбеноний (мителас), галантамин (реминил, разадин), ривастигмин (экселон, SZD-ENA-713), гуперзин А, икопезил, неостигмин (простигмин, вагостигмин), арисепт (донепезил, E2020), лактукопикрин, моноаминакридины и их производные, производные производные пиперидина и пиперазина, производные N-бензилпиперидина, пиперидинил-алканоильные гетероциклические соединения, производные 4-(1-бензил:пиперидил)-замещенного конденсированного хинолина и производные циклического амида. Другие типичные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE-I) включают соединения карбаматов и органоfosфатов, такие как метрифонат (трихлорфон). Бензазепинолы, такие как галантамин, также применяются в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChE-I). В некоторых вариантах осуществления ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE-I), которые могут применяться в комбинации с соединениями и композициями по этому изобретению, включают донепезил (арисепт), галантамин (разадин) или ривастигмин (экселон).

В других вариантах осуществления изобретения, позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A и ингибитор ацетилхолинэстеразы (AChE-I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы или пролекарства вводят одновременно или последовательно, или в одной лекарственной форме или в раздельных лекарственных формах, расфасованных вместе. В других вариантах осуществления, позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A и ингибитор ацетилхолинэстеразы (AChE-I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы или пролекарства вводят различными способами. Используемый в

изобретение термин "комбинация" включает введение с помощью любой из этих лекарственных форм или любого из способов введения.

В некоторых вариантах осуществления описанные в изобретении соединения и композиции предназначены для использования в качестве лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции по настоящему изобретению предназначены для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (CNS) у субъекта, нуждающегося в лечении или подверженного риску возникновения указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления расстройство центральной нервной системы с когнитивным нарушением включает, без ограничения, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркоманию.

В некоторых вариантах осуществления в этом изобретении предлагается применение описанных в изобретении соединения или композиции для приготовления лекарственного препарата для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (CNS) у субъекта, нуждающегося в лечении или подверженного риску возникновения указанного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления расстройство центральной нервной системы с когнитивным нарушением включает, без ограничения, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальный период болезни Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, биполярное расстройство, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с раковой терапией, умственную отсталость, болезнь Паркинсона (PD), расстройства аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркоманию.

Методы оценки когнитивного нарушения.

Модели на животных служат важным источником получения информации для разработки и оценки лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы (CNS). Характерные признаки когнитивного нарушения на животных моделях обычно проявляются и при когнитивном нарушении у людей. Поэтому, предполагается, что эффективность воздействия лекарственного средства в таких моделях на животных позволяет предсказать эффективность действия и в случае людей. Степень когнитивного нарушения в модели на животном, обусловленного расстройством центральной нервной системы (CNS), и эффективность способа лечения указанного расстройства центральной нервной системы (CNS) могут быть исследованы и подтверждены с помощью различных когнитивных тестов.

Поведенческая задача в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM) является одним из примеров когнитивного теста, специально предназначенного для исследования пространственной памяти (Chappell et al., *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Радиальный восьмирукавный лабиринт состоит, например, из восьми равнотстоящих друг от друга рукавов. Рукав лабиринта отходит от каждой грани центральной платформы. Лунка с кормом находится на дальнем конце каждого рукава. Корм используется в качестве поощрения. Заслонки могут быть расположены таким образом, чтобы предотвращать проникновение в любой рукав. Кроме того, вокруг устройства могут быть предусмотрены многочисленные внешние дополнительные лабиринты, которые могут вызывать условнорефлекторную реакцию. После фаз привыкания и обучения, в радиальном восьмирукавном лабиринте может быть протестирована пространственная память субъектов при контрольных условиях или в условиях лечения субъектов испытуемым соединением. В рамках теста, субъектов перед испытаниями предварительно обрабатывают плацебо для контроля или одной из доз испытуемого соединения из исследуемого диапазона. В начале каждого испытания, ряд рукавов радиального восьмирукавного лабиринта блокируют. Субъектам позволено получать корм в незаблокированных рукавах, доступ к которым разрешен во время этой начальной "информационной фазы" испытания. Затем субъектов удаляют из лабиринта на время периода отсрочки, например, отсрочки в течение 60 секунд (с), отсрочки в течение 15 мин, отсрочки в течение 1 ч, отсрочки в течение 2 ч, отсрочки в течение 6 ч, отсрочки в течение 24 ч или более) между информационной фазой и последующим "тестом на запоминание", во время которого удаляют заслонки в лабиринте, что позволяет получить доступ во все восемь рукавов. После периода отсрочки, субъектов помещают обратно на центральную платформу (с удаленными заслонками, которые ранее использовались для блокирования рукавов) и позволяют получать в качестве поощрения оставшийся корм в течение этой фазы испытания на запоминание. В процессе испытаний изменяют отличительный признак и конфигурацию заблокированных рукавов. Регистрируют количество "ошибок", которые делают субъекты в фазе проведения теста

на запоминание. В ходе испытания за ошибку принимают те случаи, когда субъекты проникают в рукав, из которой корм был уже удален во время предварительной фазы отсрочки, или когда субъект повторно посещает рукав после фазы отсрочки, который он уже посещал. Меньшее количество ошибок будет указывать на более хорошую пространственную память. Количество ошибок, сделанных тестируемым субъектом при различных режимах лечения испытуемым соединением, можно затем сравнить с целью определения эффективности испытуемого соединения при лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы (CNS).

Другим когнитивным тестом, который может быть использован для оценки действия испытуемого соединения на когнитивное нарушение в модели расстройства центральной нервной системы (CNS) на животном, является водный лабиринт Морриса. Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новым набором форм относительно лабиринта. Протокол обучения для водного лабиринта может быть основан на модифицированном задании для водного лабиринта, которое, как было показано, является зависимым от гиппокампа (de Hoz et al., Eur. J. Neurosci., 22: 745-54, 2005; Steele and Morris, Hippocampus 9: 118-36, 1999).

Субъекта обучаают обнаруживать погруженную в воду спасательную платформу, скрытую под поверхностью воды в бассейне. В процессе проведения обучающей попытки, субъекта выпускают в лабиринт (бассейн) из случайно выбранных стартовых позиций по периметру бассейна. Стартовую позицию меняют от попытки к попытке. Если субъект не обнаруживает спасательную платформу в течение установленного времени, экспериментатор направляет и помещает субъекта на платформу, для того чтобы "приучить" его к местоположению платформы. После периода отсрочки, который следует за последней обучающей попыткой, проводят тест на запоминание в отсутствие спасательной платформы для оценки пространственной памяти. Уровень предпочтения субъекта при выборе расположения (теперь отсутствующей) спасательной платформы, измеряемый, например, временем, проведенным в этом местоположении, или количеством пересечений этого местоположения, сделанные мышью, указывает на более хорошую пространственную память, т.е. на положительный эффект лечения когнитивного нарушения. Затем можно сравнить предпочтения в выборе размещения спасательной платформы при различных условиях лечения с целью определения эффективности испытуемого соединения при лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы (CNS).

Известны различные тесты для оценки когнитивной функции у людей, например, но без ограничения, шкала оценок общего клинического впечатления (CIBIC-plus scale), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), нейропсихиатрический опросник (NPI), клиническая рейтинговая шкала деменции (CDR), кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов (CANTAB), герiatricкая шкала клинической оценки компании Sandoz (SCAG), тест Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974), подтест на вербальные парные ассоциации, подтест на логическую память, подтест на визуальную репродукцию с помощью уточненной шкалы памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997), тест визуальной ретенции Бентона, или батарея согласованных нейропсихологических тестов MATRICS, которая включает тесты на кратковременную память, скорость обработки информации, внимательность, вербальное обучение, визуальное обучение, суждение и решение проблем, и социальное познание. 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. См. также Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T. и Marder, S.R. (2011) The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bull. 37, 1209-1217. Другим примером когнитивного теста для людей является задача явного принудительного выбора с тремя альтернативами. В этом тесте, субъектам предлагают ознакомиться с цветными фотографиями обычных объектов, состоящих из смеси трех типов пар изображений: похожие пары, идентичные пары и несвязанные друг с другом противоположности. Вторую из пар похожих объектов называют "приманкой". Эти пары изображений полностью рандомизированы и демонстрируются индивидуально в виде последовательности изображений. Субъектов инструктируют, как делать заключение по поводу того, является ли рассматриваемые объекты новыми, старыми или похожими. Ответ "похожий" в случае показа раздражающей приманки указывает на успешное извлечение памяти субъектом. В противоположность этому, называние раздражающей приманки "старой" или "новой" указывает, что корректное извлечение памяти не происходит.

Помимо оценки когнитивной деятельности, прогрессирование возрастного когнитивного нарушения и деменции, а также превращение возрастного когнитивного нарушения в деменцию, может быть обнаружено путем оценки суррогатных изменений в головном мозге субъекта. Суррогатные изменения включают, без ограничения, изменения регионарных объемов головного мозга, деградация перфорантного пути и изменения, обнаруживаемые в функции мозга в состоянии покоя методом функциональной магнитно-резонансной томографии (R-fMRI) и позитрон-эмиссионной томографии с применением фтордезоксиглюкозы (FDG-PET). Примеры регионарных объемов головного мозга, используемых при мониторинге прогрессирования возрастного когнитивного нарушения и деменции, включают уменьшение объема гиппокампа и уменьшение объема или толщины энторинальной области коры. Эти объемы могут

быть измерены у субъекта, например, с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). См. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010). Было показано, что деградация перфорантного пути связана с возрастом, а также с пониженной когнитивной функцией. Например, пожилые люди с большей деградацией перфорантного пути имеют тенденцию хуже выполнять тесты на гиппокамп-зависимую память. Деградация перфорантного пути может постоянно контролироваться у субъектов методом диффузионно-тензорной томографии сверхвысокого разрешения (DTI). См. Yassa et al., *PNAS* 107:12687-12691 (2010). Метод функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя (R-fMRI) включает получение изображения мозга в состоянии покоя и регистрацию спонтанных низкочастотных (<0,1 Гц) флуктуаций с большой амплитудой сигнала fMRI, которые во времени коррелируют с функционально родственными областями. Функциональную взаимосвязь в интересуемых областях мозга, анализы независимых компонентов и/или анализы частотной области сигналов используют для выявления функциональной взаимосвязи между областями головного мозга, в частности, теми областями, взаимосвязь которых повышается или понижается с возрастом, а также для определения степени когнитивного нарушения и/или деменции. В позитрон-эмиссионной томографии с применением фтордезоксиглюкозы (FDG-PET) используется обратный захват фтордезоксиглюкозы (FDG) в качестве меры регионарной метаболической активности в головном мозге. Было показано, что снижение обратного захвата фтордезоксиглюкозы (FDG) в таких областях, как задняя цингулярная кора, височно-теменная кора и префронтальная ассоциативная кора, связано со степенью снижения когнитивных способностей и деменцией. См. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010), Herholz et al., *NeuroImage* 17:302-316 (2002).

Возрастное когнитивное нарушение.

В изобретении предлагаются способы и композиции для лечения возрастного когнитивного нарушения или снижения риска его возникновения путем использования позитивного аллостерического модулятора α 5-содержащего рецептора GABA_A (т.е. соединения по изобретению), такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечения включает предотвращение или замедление прогрессирования возрастного когнитивного нарушения. В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с возрастным когнитивным нарушением. В конкретных вариантах осуществления лечения возрастного когнитивного нарушения включает замедление превращения возрастного когнитивного нарушения (включающего, но этим не ограничивая MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (например, AD). Способы и композиции могут применяться в медицинской практике для лечения людей с возрастным когнитивным нарушением при таких состояниях, как MCI, ARCD и AAMI, или для снижения риска его возникновения. Доза композиции и интервал между ее введением в описанном в изобретении способе представляют собой дозу и интервал между ее введением, которые являются безопасными и эффективными при применении для этих целей. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта с возрастным когнитивным нарушением, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергаемый лечению с помощью способов и композиций по этому изобретению, страдает возрастным когнитивным нарушением или подвержен риску возникновения такого нарушения. В некоторых вариантах осуществления возрастное когнитивное нарушение включает, без ограничения, возрастное нарушение памяти (AAMI), умеренное когнитивное нарушение (MCI) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD).

Модели на животных служат важным источником получения информации для разработки и оценки лечения таких возрастных когнитивных нарушений. Характерные признаки возрастного когнитивного нарушения на животных моделях обычно проявляются и при возрастном когнитивном нарушении у людей. Поэтому, предполагается, что эффективность воздействия лекарственного средства в таких моделях на животных позволяет предсказать эффективность его действия и в случае людей.

Хорошо известны различные модели возрастного когнитивного нарушения на животных. Например, в обширном исследовании поведения была выявлена природная форма когнитивного нарушения у беспородной линии пожилых крыс Long-Evans (Charles River Laboratories; Gallagher et al., *Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993)). При оценке поведения с помощью водного лабиринта Морриса (MWM), крысы изучают и запоминают расположение спасательной платформы, руководствуясь конфигурацией пространственных раздражителей, окружающих лабиринт. Основную характеристику когнитивности тестируют в пробных испытаниях путем измерения перемещения животного в пространстве в поисках местоположения спасательной платформы. Для пожилых крыс в исследуемой группе не представляет трудности приплывать на видимую платформу, а возрастное нарушение обнаруживают, когда платформа замаскирована, и для ее обнаружения требуется использование пространственной информации. Показатели для индивидуальных пожилых крыс беспородной линии Long-Evans сильно различаются. Например, часть этих крыс выполняет задачу наравне с молодыми крысами. Однако приблизительно 40-50%

выходит за пределы показателей для молодых крыс. Эта изменчивость среди пожилых крыс отражает достоверные индивидуальные различия. Таким образом, внутри группы пожилых крыс некоторые животные имеют когнитивное нарушение и их обозначают как имеющие возрастной нарушение (AI), а другие животные не имеют возрастного нарушения и их обозначают как не имеющих возрастных нарушений (AU). См., например, Colombo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14195-14199, (1997); Gallagher and Burwell, Neurobiol. Aging 10: 691-708, (1989); Gallagher et al. Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993); Rapp and Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 9926-9930, (1996); Nicolle et al., Neuroscience 74: 741-756, (1996); Nicolle et al., J. Neurosci. 19: 9604-9610, (1999); International Patent Publication WO 2007/019312 и International Patent Publication WO 2004/048551. Такая модель возрастного когнитивного нарушения на животном может быть использована для исследования эффективности способов и композиций по этому изобретению при лечении возрастного когнитивного нарушения.

Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении возрастного когнитивного нарушения может быть оценена путем использования ряда когнитивных тестов, включающих обсужденные в изобретении водный лабиринт Морриса и радиальный рукавный лабиринт.

Деменция.

В изобретении также предлагаются способы и композиции для лечения деменции с использованием позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечения включает предотвращение или замедление прогрессирования деменции. В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с деменцией. В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптомом представляет собой когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта с деменцией, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или их комбинации. В конкретных вариантах осуществления деменция представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви или лобно-височную деменцию. Способы и композиции могут применяться в медицинской практике для лечения людей, страдающих деменцией. Доза композиции и интервал между ее введением в описанном в изобретении способе представляют собой дозу и интервал между ее введением, которые являются безопасными и эффективными при применении для этих целей.

Модели на животных служат важным источником получения информации для разработки и оценки лечения деменции. Характерные признаки деменции на животных моделях обычно проявляются и при деменции у людей. Поэтому, предполагается, что эффективность воздействия лекарственного средства в таких моделях на животных позволяет предсказать эффективность его действия и в случае людей. Хорошо известны различные модели деменции на животных, таких как PDAPP, Tg2576, APP23, TgCRND8, J20, hPS2 Tg и APP+PS1 генетически модифицированные мыши. См. Sankaranarayanan, Curt. Top. Medicinal Chem. 6: 609-627, 2006; Kobayashi et al. Genes Brain Behav. 4: 173-196. 2005; Ashe and Zahns, Neuron. 66: 631-45, 2010. Такие модели деменции на животных могут быть использованы для исследования эффективности способов и композиций по этому изобретению при лечении деменции.

Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении деменции или когнитивного нарушения, связанного с деменцией, может быть оценена на моделях деменции на животных, а также на людях, страдающих деменцией, путем использования ряда известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Посттравматическое стрессовое расстройство.

В изобретении также предлагаются способы и композиции для лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD) с использованием позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечения включает предотвращение или замедление прогрессирования PTSD. В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение, или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с PTSD. В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптомом представляет собой когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта, страдающего PTSD, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или их комбинации. Способы и композиции могут применяться в медицинской практике для лечения людей, страдающих PTSD. Доза композиции и интервал между ее введением в описанном в изобретении способе представляют собой дозу и интервал между ее введением, которые являются безопасными и эффективными.

ными при применении для этих целей.

Пациенты с PTSD (и, в меньшей степени, пациенты, получившие травму, но без проявления PTSD) имеют меньшие объемы гиппокампа (Woon et al., Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych. 34, 1181-1188; Wang et al., Arch. Gen. Psychiatry 67:296-303, 2010). PTSD часто связывают с нарушением когнитивной деятельности. Пожилые индивидуумы с PTSD характеризуются более высокими значениями снижения когнитивной деятельности относительно пациентов из контрольной группы (Yehuda et al., Bio. Psych. 60: 714-721, 2006) и более высокой вероятностью развития деменции (Yaffe et al., Arch. Gen. Psych. 67: 608-613, 2010).

Модели на животных служат важным источником получения информации для разработки и оценки лечения PTSD.

Характерные признаки PTSD на животных моделях обычно проявляются и при PTSD у людей. Поэтому, предполагается, что эффективность воздействия лекарственного средства в таких моделях на животных позволяет предсказать эффективность его действия и в случае людей. Известны различные модели PTSD на животных.

Одной моделью PTSD является зависимая от времени сенсибилизация (TDS). TDS включает воздействие на животного тяжелого стрессового события, за которым следует ситуационное напоминание о ранее перенесенном стрессе. Далее приводится пример TDS. Крыс фиксируют в специальном приспособлении, затем помещают в плавательный резервуар и заставляют плавать в течение некоторого периода времени, например, в течение 20 мин. После этого, каждую крысу без промедления подвергают воздействию газообразного анестезирующего средства до тех пор, пока она не теряет сознание, и, наконец, высушивают от воды. Животных не беспокоят в течение нескольких дней, например, в течение одной недели. Затем крыс подвергали "повторному воздействию стресса", представляющего собой начальный источник стресса, например, плавание в плавательном резервуаре (Liberzon et al., Psychoneuroendocrinology 22: 443-453, 1997; Harvey et al., Psychopharmacology 175:494-502, 2004). TDS приводит к усилению акустической реакции испуга (ASR) у крысы, которая сопоставима с ненормально увеличенной акустической реакцией испуга, которая является ярко выраженным симптомом PTSD (Khan and Liberzon, Psychopharmacology 172: 225-229, 2004). Такие модели PTSD на животных могут быть использованы для исследования эффективности способов и композиций по этому изобретению при лечении PTSD.

Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении PTSD или когнитивного нарушения, связанного с PTSD, может быть также оценена на моделях PTSD на животных, а также на людях, страдающих PTSD, путем использования ряда известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Шизофрения и биполярное расстройство.

Кроме того, в изобретении предлагаются способы и композиции для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния) путем использования позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечения включает предотвращение или замедление прогрессирования шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния). Шизофрения характеризуется широким спектром патопсихологии, включающим позитивные симптомы, такие как аберрантные или искаженные ментальные репрезентации (например, галлюцинации, бредовые идеи), или симптомы, связанные с дисрегуляцией дофамина (например, гипердофаминергические ответные реакции, гипердофаминергические ответные поведенческие реакции, дофаминергическая гиперактивность или гиперлокомоторная активность, или психоз), негативные симптомы, характеризующиеся снижением мотивации и адаптивной целе направленной деятельности (например, ангедонией, эмоциональной тупостью, отсутствием мотивации) и когнитивное нарушение. В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более позитивных и/или негативных симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с шизофренией. Кроме того, известен ряд других психиатрических заболеваний, таких как шизотипическое и шизоаффективное расстройство, другие острые и хронические психозы и биполярное расстройство (в частности, маниакальное состояние), симптомы которых перекрываются с симптомами шизофрении. В некоторых вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, а также когнитивного нарушения, связанных с биполярным расстройством (в частности, маниакальным состоянием). В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивная функция у субъекта, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации. Способы и композиции могут применяться в медицинской практике для лечения людей, страдающих шизофренией или биполярным расстройством (в частности, маниакальным состоянием). Доза композиции и интервал между ее введением в описанном в изобретении способе представляют собой дозу и интервал между ее введением, которые являются безопасными и эффектив-

ными при применении для этих целей.

Когнитивные нарушения связаны с шизофренией. Они предшествуют возникновению психоза и присутствуют у не страдающих шизофренией родственников. Когнитивные нарушения, связанные с шизофренией, составляют хороший прогностический фактор для функционального исхода болезни и являются ключевой особенностью расстройства. Когнитивные особенности при шизофрении отражают дисфункцию во фронтальных кортикоальных и гиппокампальных сетях. Пациенты с шизофренией также проявляют гиппокампальные патологии, такие как снижение объема гиппокампа, уменьшения размера нейронов и дисфункциональная гиперактивность. Было также документально подтверждено отсутствие баланса между возбуждением и торможением в этих областях мозга у страдающих шизофренией пациентов, что позволяет предположить, что лекарственные средства, целенаправленно воздействующие на механизмы торможения, могут оказывать положительное терапевтическое действие. См., например, Guidotti et al., Psychopharmacology 180: 191-205, 2005; Zierhut, Psych. Res. Neuroimag. 183:187-194, 2010; Wood et al., NeuroImage 52:62-63, 2010; Vinkers et al., Expert Opin. Investig. Drugs 19:1217-1233, 2009; Young et al., Pharmacol. Ther. 122:150-202, 2009.

Модели на животных служат важным источником получения информации для разработки и оценки лечения шизофрении. Характерные признаки шизофрении на животных моделях обычно проявляются и при шизофрении у людей. Поэтому, предполагается, что эффективность воздействия лекарственного средства в таких моделях на животных позволяет предсказать эффективность его действия и в случае людей. Известны различные модели шизофрении на животных.

Одной моделью шизофрении на животных является длительное воздействие метионина. Подвергнутые воздействию метионина мыши обнаруживают дефицитную экспрессию GAD67 в лобной коре и гиппокампе, аналогичную дефицитной экспрессии GAD67, обнаруживаемой в мозге при вскрытии умерших пациентов, страдавших шизофренией. Они также характеризуются преимпульсным ингибированием испуга и дефицитом социального взаимодействия (Tremonlizzo et al., PNAS, 99: 17095-17100, 2002). Другой моделью шизофрении на животных является воздействие ацетата метилазоксиметанола (MAM) на крыс. Беременным самкам крыс вводят MAM (20 мг/кг, интраперитонеально) на 17 день беременности. Введение MAM повторяет патологический процесс развития похожих на шизофрению фенотипов у потомства, включая анатомические изменения, поведенческие дефициты и изменения обработки нейронной информации. Более конкретно, крысы, подвергнутые воздействию MAM, обнаруживают пониженную плотность парвальбумин-позитивных GABA-эргических промежуточных нейронов в частях префронтальной коры и гиппокампа. В поведенческих тестах, крысы, подвергнутые воздействию MAM, проявляют пониженное латентное торможение. Латентное торможение представляет собой поведенческое явление, при котором наблюдается пониженное самообучение стимулу, воздействие которого ранее приводило к любым последствием. Считают, что эта тенденция не принимать во внимание ранее воздействующие слабые стимулы и уменьшать формирование ассоциации с такими стимулами предотвращает сенсорную перегрузку. Низкое латентное торможение является индикатором психоза. Латентное торможение может быть протестировано у крыс следующим образом. Крыс разделяют на две группы. Одну группу подвергают предварительному воздействию звукового сигнала на протяжение множества испытаний. Другую группу не подвергают воздействию звукового сигнала. Затем обе группы исследуют акустическим методом условно-рефлекторного замирания, в котором один и тот же звуковой сигнал подают одновременно с болевым раздражителем, например, ударом ступни электрическим током. Затем, на обе группы воздействуют звуковым сигналом и постоянно регистрируют изменение локомоторной активности крыс в процессе подачи звукового сигнала. После условно-рефлекторного замирания, крысы реагируют на подачу звукового сигнала сильным снижением локомоторной активности. Однако, группа, которую подвергали воздействию звукового сигнала до периода формирования условных рефлексов, характеризовалась устойчивым латентным торможением: подавление локомоторной активности в ответ на воздействие звукового сигнала снижается. В противоположность этому, крысы, подвергнутые воздействию MAM, характеризуются нарушением латентного торможения. То есть воздействие звукового сигнала до проведения метода условно-рефлекторного замирания не оказывает существенного воздействия на подавление условно-рефлекторного замирания (см. Lodge et al., J. Neurosci., 29:2344-2354, 2009). Такие модели шизофрении на животных могут быть использованы для исследования эффективности способов и композиций по изобретению при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния).

Крысы, подвергнутые воздействию MAM, проявляют значительно усиленную ответную локомоторную реакцию (или аберрантную локомоторную активность) при введении низкой дозы Д-амфетамина. Крысы, подвергнутые воздействию MAM, характеризуются значительно большим числом спонтанно возбужденных вентральных тегментальных дофаминовых нейронов (DA). Считают, что эти результаты являются следствием избыточной гиппокампальной активности, так как инактивация вентрального гиппокампа (vHipp) (например, путем введения внутрь vHipp крысам, подвергнутым воздействию MAM, блокатора натриевых каналов тетродотоксина (TTX)), полностью восстанавливала у крыс, подвергнутых воздействию MAM, повышенную активность популяции дофаминовых нейронов, а также нормализовало усиленное локомоторное поведение, вызванное амфетамином. Считается, что корреляция

между дисфункцией гиппокампа и гиперчувствительностью системы дофаминовых нейронов лежит в основе повышенной ответной реакции на амфетамин животных, подвергнутых воздействию МАМ, и психоза у пациентов с шизофренией. См. Lodge D. J. et al. *Neurobiology of Disease* (2007), 27(42), 11424-11430.

Использование крыс, подвергнутых воздействию МАМ, в описанном выше исследовании позволяет оценить эффективность способов и композиций по настоящему изобретению при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния). Например, используя животных, подвергнутых воздействию МАМ, могут быть оценены способы и композиции по этому изобретению по их воздействию на регуляцию центрального гиппокампа (vHipp), повышенную активность популяции дофаминовых нейронов и на вызванное амфетамином усиленное локомоторное поведение у животных, подвергнутых воздействию МАМ.

У крыс, подвергнутых воздействию МАМ, дисфункция гиппокампа (НРС) приводит к гиперактивности дофаминовой системы. Испытывают воздействие бензодиазепинового позитивного аллостерического модулятора (РАМ), селективного в отношении $\alpha 5$ субъединицы рецептора GABA_A, SH-053-2F-R-CH₃, на результаты функционирования гиппокампа (НРС). Также исследуют воздействие SH-053-2F-R-CH₃ на гиперактивную ответную локомоторную реакцию на амфетамин у животных, подвергнутых воздействию МАМ. Позитивный аллостерический модулятор $\alpha 5$ содержащего рецептора GABA_A уменьшает число спонтанно активированных дофаминовых нейронов вентральной тегментальной области (VTA) у МАМ крыс до уровней, наблюдаемых у крыс, подвергнутых обработке физиологическим раствором (в контрольной группе), как при системном введении, так и в случае прямой инфузии в вентральный гиппокамп. Кроме того, нейроны гиппокампа, как у животных, подвергнутых обработке физиологическим раствором, так и у животных, подвергнутых обработке МАМ, характеризуются пониженными потенциалами коры головного мозга после обработки с помощью позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ содержащего рецептора GABA_A. Кроме того, после обработки с помощью позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ содержащего рецептора GABA_A, понижается повышенная ответная локомоторная реакция на амфетамин, наблюдаемая у крыс, подвергнутых воздействию МАМ. См. Gill K. M et al. *Neuropsychopharmacology* (2011), 1-9. Использование крыс, подвергнутых воздействию МАМ, в упомянутом выше исследовании, позволяет оценить эффективность способов и композиций по настоящему изобретению при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния). Например, используя животных, подвергнутых воздействию МАМ, могут быть оценены способы и композиции по этому изобретению по их воздействию на результаты функционирования гиппокампа (НРС) и на ответную гиперактивную локомоторную реакцию на амфетамин, наблюданную у крыс, подвергнутых воздействию МАМ.

Введение ацетата метилазоксиметанола (МАМ) беременным крысам на 15 день беременности (Е15) значительно ухудшает пространственную память или способность запоминания расположения в пространстве четырех предметов в восьмиру�авном радиальном лабиринте у их потомства. Кроме того, крысы, подвергнутые воздействию МАМ на 17 день беременности (Е17), способны достигать уровня показателей деятельности крыс из контрольной группы на начальных стадиях тренировки, но не способны перерабатывать и извлекать пространственную информацию, в случае применения отсрочки в течение 30 мин перед проведением испытания, что указывает на значительное нарушение кратковременной памяти. См. Gourevitch R. et al. (2004). *Behav. Pharmacol.*, 15, 287-292. Такие модели шизофрении на животных могут использоваться для исследования эффективности способов и композиций по изобретению при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния).

Вызванная апоморфином вертикализация (AIC) и стереотипная активность (AIS) у мышей является еще одной моделью на животных, используемой в этом изобретении. Лекарственные средства вводят мышам в требуемой дозе (например, интраперитонеально). После этого, например, через 30 мин, экспериментальным мышам вводят апоморфин (например, 1 мг/кг подкожно). Через 5 мин после инъекции апоморфина для каждого животного оценивают в баллах и регистрируют синдром обнюхивания, облизывания и обгрызания (стереотипное поведение) и вертикальное двигательное поведение. Регистрации могут повторяться через каждые 5 мин в течение 30-минутного теста. Количество баллов для каждого животного по каждому синдрому (стереотипное поведение и вертикализация) суммируют в течение 30-минутного теста. В случае достижения эффекта, составляющего по меньшей мере 50% ингибирования, рассчитывают величину ID₅₀ (95% доверительный интервал), используя нелинейный метод наименьших квадратов с обратным оцениванием. Среднее значение баллов по вертикализации и стереотипному поведению может быть выражено как процент от контрольных величин, наблюдаемых для обработанных плацебо (например, обработанных физиологическим раствором) мышей, которые получают апоморфин. См. Grauer S. M. et al. *Psychopharmacology* (2009) 204, 37-48. Эта модель на мышах может быть использована для исследования эффективности способов и композиций по изобретению при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния).

В другой общепризнанной предклинической модели шизофрении, у крыс, подвергнутых длительному воздействию кетамина, неконкурентного антагониста рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA),

вызывают позитивные и негативные психотические симптомы и когнитивное нарушение. Самцам мышь Long-Evans в пубертатном возрасте (в возрасте 2 месяцев) инъектируют интраперитонеально кетамин (30 мг/кг, два раза в сутки) в течение двух недель. Крыс подвергают поведенческому тесту, когда они достигают зрелого возраста (приблизительно возраста 4-5 месяцев), с целью выявления поведенческих симптомов в результате воздействия кетамина и оценки эффективности лечения по облегчению тяжести этих симптомов. См., например, Enomoto et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33 (2009) 668-675.

Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с ней, может быть также оценена на моделях шизофрении или биполярного расстройства (в частности, маниакального состояния) на животных, а также на людях, страдающих шизофренией, используя ряд хорошо известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Амиотрофический боковой склероз (ALS).

Кроме того, в изобретении предлагаются способы и композиции для лечения амиотрофического бокового склероза (ALS) с использованием позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечения включает предотвращение или замедление прогрессирования ALS. В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования, одного или более симптомов, связанных с ALS. В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптом представляет собой когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта с ALS, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации. Способы и композиции могут применяться в медицинской практике для лечения людей, страдающих ALS. Доза композиции и интервал между ее введением в описанном в изобретении способе представляют собой дозу и интервал между ее введением, которые являются безопасными и эффективными при применении для этих целей.

Помимо дегенерации моторных нейронов, амиотрофический боковой склероз (ALS) характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной области коры и гиппокампе, нарушениями памяти и гипервозбудимостью нейронов в различных областях мозга, таких как кора головного мозга.

Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении ALS или когнитивного нарушения, связанного с ALS, может быть также оценена на моделях ALS на животных, а также на людях с ALS, используя ряд хорошо известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Когнитивное нарушение, связанное с проведением раковой терапии.

Кроме того, в изобретении предлагаются способы и композиции для лечения когнитивного нарушения, связанного с проведением раковой терапии, с использованием позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечения включает предотвращение или замедление прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с проведением раковой терапии. В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с когнитивным нарушением, связанным с проведением раковой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта с когнитивным нарушением, связанным с проведением раковой терапии, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации. Способы и композиции могут применяться в медицинской практике для лечения людей, страдающих когнитивным нарушением, связанным с проведением раковой терапии. Доза композиции и интервал между ее введением в описанном в изобретении способе представляют собой дозу и интервал между ее введением, которые являются безопасными и эффективными при применении для этих целей.

Терапии, которые применяют при лечении рака, включая химиотерапию, лучевую терапию или их комбинацию, могут вызывать когнитивное нарушение у пациентов таких функций, как запоминание, обучение и внимательность. Цитотоксичность и другие вредные побочные воздействия раковой терапии на мозг являются основной причиной возникновения этой формы когнитивного нарушения, которая может сохраняться десятилетиями. (Dietrich et al., *Oncologist* 13:1285-95, 2008; Soussain et al., *Lancet* 374:1639-51, 2009).

Когнитивное нарушение после проведения раковой терапии отражает дисфункцию во фронтальных кортикальных и гиппокампальных каналах, которые имеют важное значение для нормальной когнитивной деятельности. В моделях на животных воздействие химиотерапии или лучевой терапии отрицатель-

но сказывается на выполнение тестов на когнитивную деятельность, конкретно зависящую от этих систем мозга, в частности, гиппокампа (Kim et al., J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yang et al., Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010). Поэтому, лекарственные средства, направленно воздействующие на эти кортикальные и гиппокампальные системы, могли бы оказывать нейропротекторное действие на пациентов, подвергающихся раковым терапиям, и быть эффективными при лечении симптомов когнитивного нарушения, которое может быть последним из процедур, применяемых в качестве раковой терапии.

Модели на животных служат важным источником получения информации для разработки и оценки лечения когнитивное нарушение, связанное с проведением раковой терапии. Характерные признаки когнитивного нарушения, связанного с проведением раковой терапии, на животных моделях обычно проявляются и при когнитивном нарушении, связанном с проведением раковой терапии у людей. Поэтому, предполагается, что эффективность воздействия лекарственного средства в таких моделях на животных позволяет предсказать эффективность его действия и в случае людей. Известны различные модели когнитивного нарушения, связанного с проведением раковой терапии, на животных.

Примеры моделей когнитивного нарушения, связанного с проведением раковой терапии, на животных включают воздействие на животных противоопухолевых средств, таких как циклофосфамид (CYP), или облучения, например, гамма-излучения ^{60}Co (Kim et al., J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yang et al., Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010). Затем с помощью когнитивных тестов может быть исследована когнитивная функция моделей когнитивного нарушения, связанного с проведением раковой терапии, на животных с целью оценки эффективности способов и композиций по изобретению при лечении когнитивного нарушения, связанного с проведением раковой терапии. Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении когнитивного нарушения, связанного с проведением раковой терапии, может быть также оценена на людях с когнитивным нарушением, связанным с проведением раковой терапии, используя ряд хорошо известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Болезнь Паркинсона (PD).

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой неврологическое нарушение, характеризующееся снижением произвольных движений. У страдающего этим заболеванием пациента снижается моторная активность и замедляются произвольные движения по сравнению с нормальным индивидуумом. Пациент имеет характерную "маску" лица, тенденцию спешить при ходьбе, находиться в согнутой позе и испытывает общую мышечную слабость. Проявляется ригидность по типу свинцовой трубы пассивных движений. Еще одной важной характеристикой заболевания является трепет конечностей, возникающий в состоянии покоя и уменьшающийся при движении.

Болезнь Паркинсона, этиология которой неизвестна, принадлежит к группе наиболее распространенных двигательных расстройств, называемых паркинсонизмом, которым страдают приблизительно один человек из тысячи. Эти другие расстройства, сгруппированные под именем паркинсонизма, могут возникать в результате вирусной инфекции, сифилиса, артериосклероза и травмы и воздействия токсичных химических веществ и наркотических веществ. Тем не менее, считается, что неадекватная потеря синаптической стабильности может приводить к разрушению нейронных цепей и к заболеваниям мозга. Дисфункцию нейронной коммуникации, неважно вследствие чего возникшей, в результате ли генетики, использования наркотиков, процесса старения, вирусных инфекций или других различных причин, считают первопричиной многих неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (Myrtthe van Spronsen and Casper C. Hoogendoord, Curr. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214).

Независимо от причины заболевания, главной патологической особенностью является дегенерация дофаминергических клеток в базальных ядрах, в частности, в черном веществе. Вследствие преждевременной гибели дофаминсодержащих нейронов в черном веществе, самая большая структура базальных ядер, стриатум, будет иметь пониженное поступление из черного вещества, приводящее к пониженному высвобождению дофамина. Понимание лежащей в основе патологии привело к внедрению метода успешного оказание первой медицинской помощи, которая может облегчить состояние при болезни Паркинсона. Фактически, все терапевтические подходы при лечении этого заболевания основаны на дофамин-замещающей терапии. Используемые в настоящее время для лечения лекарственные средства могут превращаться в дофамин после преодоления гематоэнцефалического барьера, или они могут усиливать синтез дофамина и уменьшать его распад. К сожалению, это не оказывает положительного влияния на главное патологическое явление, дегенерацию клеток в черном теле. Болезнь продолжает прогрессировать, и часто, после определенного периода времени, дофамин-замещающая терапия может терять свою эффективность.

В изобретении предлагаются способы и композиции для лечения болезни Паркинсона с использованием позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования болезни Паркинсона. В конкретных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение, или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с болезнью Паркинсона. В

конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптом представляет собой когнитивное нарушение. Например, способы и композиции по изобретению могут быть использованы для улучшения симптоматики моторных/когнитивных нарушений при болезни Паркинсона. Кроме того, способы и композиции по изобретению могут применяться при лечении симптоматики нарушения памяти при болезни Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта с болезнью Паркинсона, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации.

Известен ряд моделей болезни Паркинсона на животных моделях. Примеры моделей болезни Паркинсона на животных моделях включают модель с использованием резерпина, модель с использованием метамфетамина, модель с использованием 6-гидроксидофамина (6-OHDA), модель с использованием 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР), модель с использованием параквата (PQ)-манеба, модель с использованием ротенона, модель с использованием 3-нитротирозина и генетические модели с использованием трансгенных мышей. Трансгенные модели включают мышей, которые сверхэкспрессируют α -синуклеин, экспрессируют человеческие мутантные формы α -синуклеина, или мышей, которые экспрессируют LRKK2 мутации. См. обзор этих моделей в публикации Ranjita B. et al. BioEssays 2002, 24, 308-318). Дополнительную информацию по поводу этих моделей на животных можно легко получить от организации Jackson Laboratories (см. также <http://research.jax.org/grs/parkinsons.html>), а также в многочисленных публикациях, описывающих использование этих валидизированных моделей.

Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении болезни Паркинсона или связанного с ней когнитивного нарушения может быть оценена на любой из упомянутых выше моделей болезни Паркинсона, а также на людях с болезнью Паркинсона, используя ряд хорошо известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Аутизм.

Аутизм представляет собой расстройство, связанное с неврологическим развитием, которое характеризуется дисфункцией трех главных поведенческих проявлений: патологически повторяющихся действий, нарушениях социальных взаимодействий и когнитивных расстройствах. Проявление патологически повторяющихся действий включает компульсивное поведение, необычную приверженность к целям, жесткое соблюдение рутинных процедур или ритуалов и повторяющиеся двигательные действия, такие как стереотипии, и самостимулирующее поведение. Проявления социального расстройства связаны с расстройством ответных социальных взаимодействий, с отсутствием зрительного контакта, сниженной способностью вести беседу и нарушениями повседневного общения. Когнитивные расстройства могут включать неправильность речи. Аутизм является приводящим к недееспособности неврологическим расстройством, которым страдают тысячи американцев, и он включает в себя ряд подтипов с различными предполагаемыми причинами и несколькими документально подтвержденными улучшающими состояния методами лечения. Расстройства аутичного спектра могут присутствовать при рождении или могут проявляться позднее, например, в возрасте двух или трех лет. Для аутизма нет четких биологических маркеров. Диагностика расстройства производится на основании определения степени соответствия ребенка поведенческому синдрому, который характеризуется низкими способностями к коммуникации, специфическими особенностями социальных и когнитивных способностей и неадекватными образцами поведения. Дисфункция нейронной коммуникации считается одной из основных причин аутизма (Muyrthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214). Недавние исследования показали, что при расстройствах аутистического спектра (ASD) существует дефицит GABA_A $\alpha 5$, и этот факт способствует проведению дальнейших исследований системы GABA при этом расстройстве (Mendez MA, et al. Neuropharmacology. 2013, 68:195-201).

В изобретении также предлагаются способы и композиции для лечения аутизма с использованием позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечения включает предотвращение или замедление прогрессирования аутизма. В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение, или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с аутизмом. В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптом представляет собой когнитивное нарушение или когнитивное расстройство. Например, способы и композиции по изобретению могут быть использованы для улучшения симптоматики моторных/когнитивных нарушений при аутизме. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта с аутизмом, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации.

Модель аутизма на крысах при введении им вальпроевой кислоты (VPA) с использованием электрофизиологических методов *in vitro*, описанная в публикации Rodier, P. M. et al. Reprod. Toxicol. 1997,

11, 417-422, является одной из наиболее тщательно разработанных моделей аутизма на подвергнутых сильному стрессу животных, и эта модель основана на наблюдении, что беременные женщины, которых подвергали в 1960-х годах лечению вальпроевой кислотой (VPA) в течение времени периода эмбрионального развития плода, подвергались более высокому риску рождения ребенка-аутиста, чем в случае здоровых женщин. Потомство беременных крыс, подвергнутых воздействию VPA, характеризуется проявлением нескольких анатомических и поведенческих симптомов, которые являются типичными для аутизма, таких как уменьшение числа церебральных нейронов Пуркинье, расстройство социального взаимодействия, патологически повторяющиеся действия, а также другие симптомы аутизма, в том числе усиление страха при использовании памяти. См. Rinaldi T. et al. *Frontiers in Neural Circuits*, 2008, 2, 1-7. Другая модель на мышах, мышах линии BTBR T+tf/J (BTBR), широко применяемая модель с надежными поведенческими фенотипами, относящимися к трем диагностическим поведенческим симптомам аутизма - необычным социальным взаимодействиям, нарушенной коммуникации и патологически повторяющимися действиям, была использована для исследования эффективности селективного отрицательного аллостерического модулятора (GRN-529) рецептора mGluR5. См., например, Silverman J. L. et al. *Sci. Med.* 2012, 4, 131. Эффективность способов и композиций по изобретению при лечении аутизма или когнитивных расстройств, связанных с аутизмом, может быть оценена аутизма на крысах, подвергнутых обработке VPA, или на моделях мышей линии BTBR T+tf/J (BTBR), а также на людях, страдающих аутизмом с использованием различных известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Умственная отсталость.

Умственная отсталость представляет собой генерализованное расстройство, характеризующееся значительным нарушением когнитивной функции и расстройствами адаптационного поведения. Умственную отсталость часто определяют через показатель умственных способностей (IQ) с числом баллов ниже 70. Врожденные причины входят в число многих первопричин умственной отсталости. Дисфункцию нейронной коммуникации также рассматривают в качестве одной из первопричин умственной отсталости (Myrtthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

В ряде случаев, умственная отсталость включает, но этим не ограничивая, синдром Дауна, велокардиофиброзный синдром, фетальный алкогольный синдром, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Клайнфелтера, нейрофиброматоз, врожденный гипотиреоидизм, синдром Вильямса, фенилкетонурию (PKU), синдром Смита-Лэмли-Оптица, синдром Прадера-Вилли, синдром Фелана-МакДермиды, синдром Мовата-Вилсона, цилиопатию, синдром Лоу и X-сцепленную умственную отсталость. Синдром Дауна представляет собой расстройство, которое включает комбинацию врожденных пороков развития, включающих некоторую степень умственной отсталости, характерные черты лица и, часто, пороки сердца, повышенную склонность к инфекционным заболеваниям, проблемы со зрением и слухом и другие проблемы со здоровьем. Синдром ломкой X-хромосомы представляет собой широко распространенную форму врожденной умственной отсталости, которая встречается с частотой 1 из 4000 у мужчин и 1 из 8000 у женщин. Этот синдром также характеризуется задержкой психического развития, гиперактивностью, синдромом нарушения внимания и поведением, подобным аутистичному поведению. Эффективного лечения синдрома ломкой X-хромосомы не существует.

В настоящем изобретении предлагается лечение слабо выраженной умственной отсталости, умеренной умственной отсталости, тяжелой умственной отсталости, абсолютной умственной отсталости и умственной отсталости с неопределенной степенью тяжести. Такая умственная отсталость может быть связана, но может быть и не связана, с хромосомными изменениями, (например, синдром Дауна обусловлен трисомией 21), наследственностью, проблемами во время беременности и перинатальными проблемами и с другими тяжелыми психическими расстройствами. В этом изобретении предлагаются способы и композиции для лечения умственной отсталости с использованием позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования умственной отсталости. В конкретных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с умственной отсталостью. В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство/нарушение. Например, способы и композиции по изобретению могут применяться для улучшения симптоматических моторных/когнитивных нарушений при умственной отсталости. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта с умственной отсталостью, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или их комбинации.

Были разработаны несколько моделей умственной отсталости на животных. Например, было разработана модель синдрома ломкой X-хромосомы на нокаутных мышах. Синдром ломкой X-хромосомы представляет собой общую форму умственной отсталости, вызванной отсутствием белка FMR1, обозначаемого как FMRP. Были идентифицированы два гомолога FMRP, а именно FXR1P и FXR2P. FXR2P

характеризуется высокой экспрессией в мозге и семенник, также как и FMRP. Как Fxr2, так и Fmr1 нокаутные мыши и Fmr1/Fxr2 двойные нокаутные мыши считают подходящими моделями для умственной отсталости, такой как синдром ломкой X-хромосомы. См. Bontekoe C. J. M. et al. Hum. Mol. Genet. 2002, 11 (5): 487-498. Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении умственной отсталости или когнитивного расстройства/нарушения, связанного с умственной отсталостью, может быть оценена на этих разработанных моделях умственной отсталости на мышах и на других животных, а также на людях с умственной отсталостью с использованием различных известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Компульсивное поведение (обсессивно-компульсивное расстройство).

Обсессивно-компульсивное расстройство ("OCD") представляет собой ментальное состояние, которое чаще всего характеризуется навязчивыми повторяющимися нежелательными мыслями (компульсивными мыслями), что приводит к компульсивному поведению и умственной деятельности, по поводу которых индивидуум испытывает непреодолимое желание их выполнить (компульсивное побуждение). Современные эпидемиологические данные указывают, что по распространенности обсессивно-компульсивное расстройство (OCD) занимает четвертое место среди психических расстройств в США. В ряде исследований высказываются предположения, что распространенность обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) составляет от одного до трех процентов, хотя распространенность клинически диагностированного OCD составляет значительно меньшую величину, что позволяет сделать предположение, что многих индивидуумов с этим расстройством не подвергали диагностике. Пациентов с OCD чаще всего выявляет психолог, психиатр или психоаналитик на основе диагностических критерии, которые приведены в "Руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств" 4 переработанное издание (DSM-IV-TR) (2000), включающих характеристики навязчивых мыслей и компульсивных побуждений. Характеристики обсессии включают (1) повторяющиеся и неотвязные мысли, побуждения или образы, которые воспринимаются как навязчивые и которые вызывают отчетливо выраженное беспокойство или страдание; (2) мысли, побуждения или образы не являются просто чрезмерными волнениями по поводу проблем реальной жизни; и (3) индивидуум пытается игнорировать или подавлять такие мысли, побуждения или образы или нейтрализовать их какой-либо другой мыслью или действием. Индивидуум понимает, что навязчивые мысли, побуждения или образы являются продуктом деятельности его собственного мозга и не основаны на реальности. Характеристики компульсии включают (1) патологически циклические поведенческие действия или умственная деятельность, которые человек одержим выполнять в ответ на обсессию или в соответствии с правилами, которые должны жестко соблюдать; (2) поведенческая деятельность или умственная деятельность направлены на предотвращение или уменьшение страдания или на предотвращение какого-либо страшного события или ситуации, однако эта поведенческая деятельность или умственная деятельность на самом деле не связаны с проблемой, или они являются чрезмерными.

Индивидуумы с OCD обычно выполняют задачи (или компульсию) с целью избавиться от беспокойства, связанного с обсессией. Патологически повторяющееся поведение, такое как мытье рук, подсчет, проверка или чистка, часто выполняется в надежде на избавление от навязчивых мыслей или в надежде заставить их уйти прочь. Однако выполнение этих "ритуалов" дает лишь временное облегчение. У людей с OCD также могут быть диагностирован целый спектр других психических расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство, нервная анорексия, паническая атака или шизофрения.

Дисфункция нейронной коммуникации считается одной из основных причин расстройства обсессии (Mugthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurosci. Rep., 2010, 10, 207-214). Исследования показывают, что OCD может быть связано с аномальными уровнями нейротрансмиттера, называемого серотонином. Первая линия лечения OCD состоит из поведенческой терапии, когнитивной терапии и медикаментозной терапии. Лекарственные средства для лечения включают ингибиторы обратного захвата серотонина (SRI), такие как пароксетин (SeroxatTM, Paxil[®], XetanorTM, ParoMerckTM, RexetinTM), сертрапалин (Zoloft[®], StimulotonTM), флуоксетин (Prozac[®], BioxetinTM), эсциталопрам (Lexapro[®]) и флуоксамин (Luvox[®]), а также трициклические антидепрессанты, в частности кломипрамин (Anafrani[®]).

Бензодиазепины также используются в лечении. Тем не менее, от 40 до 60% пациентов не дают адекватного ответа на проведение терапии с помощью ингибиторов обратного захвата серотонина, а у еще большей части пациентов не достигается полная ремиссия симптомов.

В изобретении предлагаются способы и композиции для лечения OCD с использованием агониста $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (например, позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A), такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечения включает предотвращение или замедление прогрессирования OCD. В конкретных вариантах осуществления лечения включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с OCD. В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптомом представляет собой когнитивное нарушение или когнитивное расстройство. Например, способы и композиции по

изобретению могут применяться для лечения когнитивных расстройств при OCD и/или для улучшения когнитивной функции у пациентов с OCD. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивная функция у субъекта с OCD, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольватата, полиморфа, изомера или их комбинации.

Была разработана модель OCD на крысах, сенсибилизованных с помощью квинпирола. Компульсивное поведение крыс, сенсибилизованных квинпиролом, проявляющееся в совершении проверочных действий, является объектом для прерывания, что является признаком, характерным для компульсий при OCD. Кроме того, для оценки влияния нового агониста 5-HT_{2C}-рецептора, WAY-163909, была использована модель обсессивно-компульсивного расстройства на грызунах с использованием вызываемой по определенной схеме полидиспсии (SIP). См., например, Rosenzweig-Lipson S. et al. *Psychopharmacology* (Berl) 2007, 192, 159-70. Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении OCD или когнитивного нарушения или когнитивного расстройства, связанных с OCD, может быть оценена на приведенных выше моделях на животных и других моделях на животных, разработанных для OCD, а также на людях с OCD с использованием различных известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Наркомания.

Наркомания (например, привыкание к лекарственным средствам, алкогольная зависимость) представляет собой психическое расстройство. Наркомания не возникает сразу же после воздействия вещества, которое не следовало принимать. Напротив, наркомания включает в себя множество сложных нейронных адаптаций, которые развиваются в течение разных временных интервалов от нескольких часов до нескольких дней или нескольких месяцев (Kauer J. A. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2007, 8, 844-858). Путь к наркомании обычно начинается с добровольного приема одного или нескольких не подлежащих свободному обращению веществ (контролируемых веществ), таких как наркотики, барбитураты, метамфетамины, алкоголь, никотин и любое из множества других таких веществ, распространение которых контролируется законом. С течением времени, при длительном применении контролируемого вещества (веществ), способность к добровольному воздержанию от контролируемого вещества (веществ) нарушается в результате воздействий при длительном применении на функцию мозга и, следовательно, на поведение. Как таковая, наркомания обычно характеризуется навязчивым пристрастием, стремлением и применением вещества, которые сохраняются, даже несмотря на осведомленность по поводу негативных последствий. Пристрастия могут представлять собой изменения в основе нейробиологии пациента, которые, по-видимому, следует существенным образом устраниять, если ставится задача возвращения к нормальному состоянию. Наркомания также характеризуется зачастую симптомами абстиненции, которые в случае некоторых веществ являются опасными для жизни (например, алкоголь, барбитураты), а в случае других веществ могут приводить к существенному клиническому проявлению (которое может включать тошноту, рвоту, лихорадку, головокружение и обильное потоотделение), патологическому состоянию и снижение способности возвращения к нормальному состоянию. Например, алкоголизм, также известный как алкогольная зависимость, является одним из типов такой наркомании. Алкоголизм, главным образом, характеризуется четырьмя симптомами, которые включают пристрастие, утрату контроля, физическую зависимость и толерантность. Эти симптомы также могут характеризовать зависимость от других контролируемых веществ. Пристрастие к алкоголю, также как и к другим контролируемым веществам, часто является столь же сильным, как и потребность в пище или воде. Таким образом, алкоголик может продолжать пить, несмотря на серьезные последствия для его семьи, здоровье и/или юридические последствия.

Недавнее исследование по изучению воздействия злоупотребления алкоголем, средств, возбуждающих центральную нервную систему, и опиатов на центральную нервную систему (CNS) выявило целый ряд негативных последствий, связанных с психическим здоровьем, включая когнитивные нарушения, вызываемые химическими веществами. См. Nyberg F. *Cognitive Impairments in Drug Addicts*, Chapter 9. В нескольких лабораториях и клиниках обнаружены значительные повреждения функции мозга в результате воздействия этих веществ. К вредным воздействиям наркотиков на мозг относятся воздействия, которые способствуют ускоренному старению мозга. Обнаруженным фактом, которому в последние годы уделялось особое внимание, является то, что у хронических наркоманов проявляются выраженные нарушения в областях мозга, связанных с исполнительной функцией и функцией памяти. Заметная нейроадаптация, вызываемая наркотическими веществами, такими как алкоголь, средства, возбуждающие центральную нервную систему, и опиаты, влечет за собой уменьшение нейрогенеза в субгранулярной зоне (SGZ) гиппокампа. И действительно, было высказано предположение о том, что снижение нейрогенеза в субгранулярной зоне у взрослых людей может изменять функцию гиппокампа таким образом, что он способствует рецидиву и постоянному потреблению наркотиков. Это также повышает вероятность того, что снижение нейрогенеза может способствовать возникновению когнитивных нарушений, вызванных этими наркотическими препаратами.

В изобретении предлагаются способы и композиции для лечения наркомания с использованием по-

зитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A, такого как позитивный аллостерический модулятор, выбранный из описанных в изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или их комбинаций. В конкретных вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования наркомании. В конкретных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с наркоманией. В конкретных вариантах осуществления подвергаемый лечению симптом представляет собой когнитивное нарушение. Например, способы и композиции по изобретению могут применяться для лечения когнитивного нарушения и/или для улучшения когнитивной функции у пациентов, страдающих наркоманией. В некоторых вариантах осуществления изобретения, предлагается способ поддержания или улучшения когнитивной функции у субъекта, страдающего наркоманией, где способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации.

Для исследования наркомании были разработаны несколько моделей на животных. Например, были разработаны модели на генетически отобранных крысах из Маркиджана в Сардинии, предпочитающих алкоголь (msP), для исследований по нейробиологии алкоголизма. См. Ciccocioppo R. et al. *Substance addiction Biology* 2006, 11, 339-355. Эффективность способов и композиций по этому изобретению при лечении наркомании или когнитивного нарушения, связанного с наркоманией, может быть также оценена на моделях наркомании на животных, а также на людях, страдающих наркоманией, с использованием различных известных обсужденных в изобретении когнитивных тестов.

Исследовательские диагностические критерии психических проявлений (RDoC).

В изобретении дополнительно предлагаются способы и композиции для лечения расстройств при неврологических нарушениях и нервно-психиатрических состояниях с использованием описанного в изобретении позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации. В конкретных вариантах осуществления лечение включает облегчение, улучшение или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с таким расстройством. В другом аспекте изобретения, предлагаются способы и композиции для сохранения или улучшения когнитивной функции у субъекта, нуждающегося в этом, с использованием соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты, полиморфа, изомера или их комбинации.

Ожидается, что исследовательские диагностические критерии психических проявлений (RDoC) дополняют клинические критерии, приведенные в таких изданиях, как "Диагностическое и статистическое руководство по психическим болезням" (DSM) и "Международная классификация болезней" (ICD), для диагностики заболеваний и расстройств, поражающих нервную систему (см., например, Am. J. Psychiatry 167:7 (2010)). RD^oC предназначены для создания классификации на основе открытий в геномике и нейробиологии, а также на основе клинических наблюдений. Высокая экспрессия $\alpha 5$ -содержащих рецепторов GABA_A в специфических рефлекторных дугах в нервной системе могла бы быть мишенью для терапевтического воздействия в случае дисфункции рефлекторной дуги, выявленной по диагностическим критериям психических проявлений (RDoC).

Исследования активности позитивного аллостерического модулятора при связывании рецептора, включающего GABA_A $\alpha 5$ субъединицу.

Аффинность испытуемых соединений к рецептору GABA_A, включающему GABA_A $\alpha 5$ субъединицу, может быть определена путем проведения хорошо известных исследований по связыванию рецептора. См., например, патентные документы U.S. Patent 7642267 и U.S. Patent 6743789, содержание которых включено в изобретение путем ссылки на них.

Активность испытуемых соединений в качестве позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего R GABA_A может быть исследована известными электрофизиологическими методами. См., например, патентный документ U.S. Patent 7642267 и публикацию Guidotti et al., *Psychopharmacology* 180: 191-205, 2005. Активность позитивного аллостерического модулятора может быть исследована, например, путем определения GABA-индуцированной проводимости хлорид-иона GABA_A рецепторов, включающих GABA_A $\alpha 5$ субъединицу. Клетки, экспрессирующие такие рецепторы, могут быть подвергнуты воздействию эффективного количества соединения по изобретению. Такие клетки могут быть приведены в контакт *in vivo* с соединениями по изобретению путем контакта с жидкостью организма, содержащей соединение, например, путем контакта с цереброспинальной жидкостью. *In vitro* исследования могут быть проведены путем контактирования клеток с соединением по изобретению в присутствии GABA. Повышенная GABA-индуцированная хлоридная проводимость в клетках, экспрессирующих рецепторы GABA_A, включающие GABA_A $\alpha 5$ субъединицу, в присутствии испытуемого соединения, будет указывать на активность указанного соединения в качестве позитивного аллостерического модулятора. Такие изменения в проводимости могут быть обнаружены, например, методом фиксации напряжения, проводимом на ооцитах Xeopus (гладкой шпорцевой лягушки), в которые инъектируют субъединицу мРНК рецептора GABA_A (включающую $\alpha 5$ субъединицу мРНК GABA_A), клетки HEK 293, трансфицированные плазмида-

ми, кодирующими субъединицы рецептора GABA_A, или *in vivo*, *ex vivo*, или культивированные нейроны.

Для обычного специалиста в этой области является очевидным, что описанные в изобретении способы могут быть адаптированы и модифицированы в соответствующих случаях для рассматриваемого применения и что описанные в изобретении способы могут использоваться для других подходящих целей, и что другие такие добавления и модификации не будут выходить за рамки изобретения.

Для лучшего понимания этого изобретения далее приводятся примеры. Однако для любого специалиста в этой области является очевидным, что конкретные обсуждаемые методы и результаты являются только иллюстрациями изобретения, описываемыми более подробно в вариантах осуществления, которые следуют далее.

Пример 1.

Синтез соединения 1

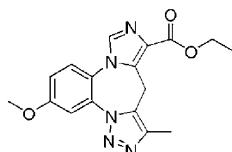
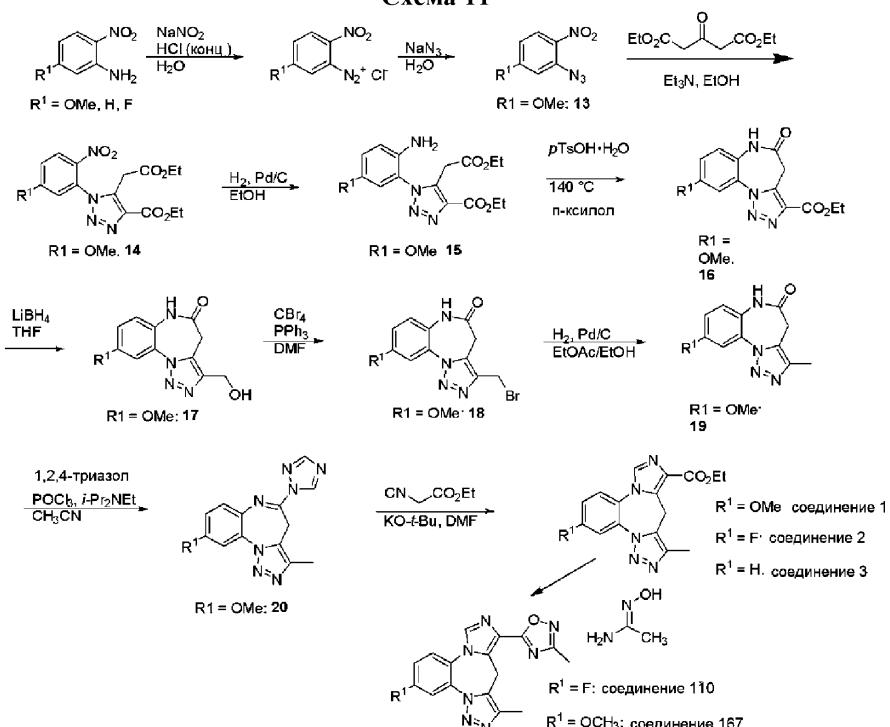


Схема 11



К перемешиваемой смеси 5-метокси-2-нитроанилина (5 г, 29,7 ммоль) в HCl (концентрированная 39 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор NaNO₂ (2,05 г, 29,7 ммоль) в H₂O (19 мл). Внутреннюю температуру поддерживали ниже 10°C. После добавления, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Соль диазония собирали фильтрацией и использовали на следующей стадии. К соли диазония в емкости для кристаллизации при быстром перемешивании при комнатной температуре добавляли по каплям раствор NaN₃ (1,93 г, 29,6 ммоль) в H₂O (7 мл). После прекращения выделения газа (3 часа), проводили фильтрацию. Собранное твердое вещество перекристаллизовывали из MeOH с получением 4,342 г (выход 75% за 2 стадии) продукта 13 в виде желтого твердого вещества. К смеси фенилазида 13 (1,94 г, 10 ммоль) и диэтил 1,3-актон-дикарбоксилата (2,20 мл, 12 ммоль) в EtOH (40 мл) при комнатной температуре добавляли Et₃N (1,67 мл, 12 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч, исходная суспензия превращалась в прозрачный желтый раствор. Раствор концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией (колонка RediSep с 24 г силикагеля, 10-40% EtOAc в гексанах) с получением 2,905 г триазола 14 в виде желтого твердого вещества. MS: [M+1]=379.

Полученный выше триазол 14 (2,95 г, 7,66 ммоль) в EtOH (50 мл) с Pd/C (10 мас.%, 407 мг, 0,38 ммоль) перемешивали в атмосфере H₂ (из баллона) в течение 24 ч. Проводили фильтрацию через целик. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией (колонка RediSep с 24 г силикагеля, 10-50% EtOAc в гексанах) с получением 2,453 г анилина 15 в виде белого твердого вещества. (70% выход за две стадии.) MS: [M+1]=349.

Соединение 15 (2,45 г, 7,03 ммоль) и каталитическое количество п-TsOH-H₂O (24 мг) в п-ксилоле (30 мл) нагревали на масляной бане при 140°C в течение ночи. Смесь охлаждали и фильтровали. Твердое

вещество промывали холодным EtOAc. После сушки получали 1,88 г (88% выход) лактама 16. MS: $[\text{M}+1]=303$.

К суспензии эфира лактама 16 (837 мг, 2,77 ммоль) в THF (20 мл) при комнатной температуре добавляли LiBH₄ (2 М в THF, 1,39 мл, 2,78 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч, добавляли еще LiBH₄ (2 М в THF, 0,28 мл, 0,56 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 24 ч. Добавляли к реакционной смеси EtOAc/EtOH (10 мл/10 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток помещали в EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH и добавляли рыхлый силикагель. Затем испаряли летучие растворители, твердое вещество загружали в колонку RediSep с 24 г силикагеля. Хроматография (растворитель А: EtOAc, растворитель В: 10:1 по объему CH₂Cl₂/MeOH; градиентное элюирование: А - В) давала 540 мг (75% выход) спирта 17 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=261.

К раствору спирта 17 (105,4 мг, 0,40 ммоль) и CBr_4 (336 мг, 1,01 ммоль) в DMF (3 мл) медленно добавляли раствор PPh_3 (255 мг, 0,97 ммоль) в DMF (1 мл) в течение 20 мин. После добавления, метод ТСХ показывал завершение реакции. Добавляли воду для гашения реакционной смеси, и смесь экстрагировали три раза с помощью EtOAc . Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O , солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 12 г силикагеля, CH_2Cl_2 до 30% EtOAc в CH_2Cl_2) давала 439,2 мг смеси бромида 18 ($[\text{M}+1]=324$) и Ph_3PO . Упомянутую выше смесь (439 мг) в EtOAc/EtOH (8 мл/8 мл) с Pd/C (10 мас.%, 200 мг, 0,19 ммоль) перемешивали в атмосфере H_2 (из баллона) в течение 2 ч, затем фильтровали через целик. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией (колонка RediSep с 12 г силикагеля, растворитель А: 1:1 по объему CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель В: EtOAc ; градиентное элюирование: А - В) с получением 99 мг (~80% выход за 2 стадии) продукта 19 в виде белого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=245$.

В отдельной колбе 1,2,3-триазол (55,3 мг, 0,80 ммоль) в CH_3CN (1 мл) при 0°C обрабатывали с помощью i-Pr₂NEt (146 мкл, 0,84 ммоль), затем с помощью POCl_3 (23 мкл, 0,25 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли одной порцией лактам 19, и полученную суспензию нагревали при 80°C на масляной бане в течение 20 ч. Добавляли воду для гашения реакционной смеси. Экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрирование давали 48,8 мг неочищенного продукта 20, который непосредственно использовали на следующей стадии. Раствор KO-t-Bu (37,2 мг, 0,33 ммоль) в DMF (0,5 мл) охлаждали до -50°C. Добавляли по каплям этилизоцианоацетат (40 мкл, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям упомянутый выше неочищенный продукт 20 в DMF (1 мл). Смесь подогревали до 10°C и перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали три раза с помощью EtOAc.

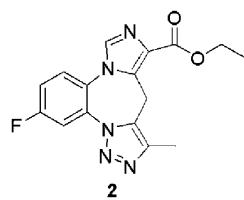
Объединенные экстракты промывали последовательно водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт.

Хроматография (колонка RediSep с 12 г силикагеля, растворитель А: 1:1 по объему CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель В: EtOAc , градиентное элюирование: 20-80% В в А) давала 15 мг (21% выход за 2 стадии) соединения 1 (пример 1) в виде желтовато-белого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=340$.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,74 (с, 1Н), 7,63 (д, 1Н, J=3 Гц), 7,51 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 7,14 (дд, 1Н, J=3,0, 8,5 Гц), 4,44 (кв, 2Н, J=7,0 Гц), 3,95 (с, 3Н), 2,44 (с, 3Н), 1,45 (т, 3Н, J=7,0 Гц).

Пример 2.

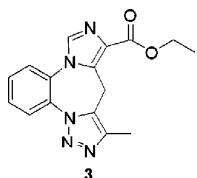
Пример 2:



Соединение примера 2 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 1, используя 5-фтор-2-нитроанилин в качестве исходного материала, с получением соединения 2 в виде светло-коричневого твердого вещества: MS: $[M+1]=328$.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,90 (ущ. дд, 1H, J=2,5, 8,5 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,62 (ущ. дд, 1H, J=5,0, 9,0 Гц), 7,35 (м, 1H), 4,45 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 2,45 (с, 3H), 1,45 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 3. Синтез соединения 3

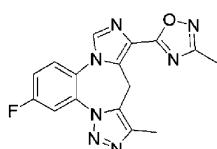


Соединение примера 3 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 1, используя 2-нитроанилин в качестве исходного материала, с получением соединения 3 в виде светло-желтого твердого вещества: MS: $[M+1]=310$.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,161 (уш. д, 1H, J=8,5 Гц), 7,81 (с, 1H), 7,66 (м, 3H), 4,45 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 2,45 (с, 3H), 1,46 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 4.

Пример 4:

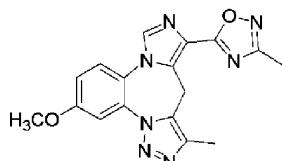


Ацетамидоксим перед использованием три раза отгоняли в виде азеотропа с толуолом. К суспензии ацетамидоксима (30 мг, 0,4 ммоль) в THF (1 мл) добавляли NaH 60% в виде дисперсии в масле (16 мг, 0,4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли эфирное соединение 2 (65 мг, 0,2 ммоль). Колбу, содержащую эфир, споласкивали с помощью THF (1 мл), который добавляли к реакционной смеси. Полученную коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч 30 мин. Суспензию гасили MeOH. Растворитель испаряли, и неочищенное масло очищали хроматографией (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая 70% EtOAc в гексанах) с получением 28 мг (41% выход) продукта. MS: [M+1]=338.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,92 (1H, дд, J=2,5, 8,5 Гц), 7,90 (1H, с), 7,67 (1H, дд, J=4,5, 9,5 Гц), 7,38 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,46 (3H, с).

Пример 5.

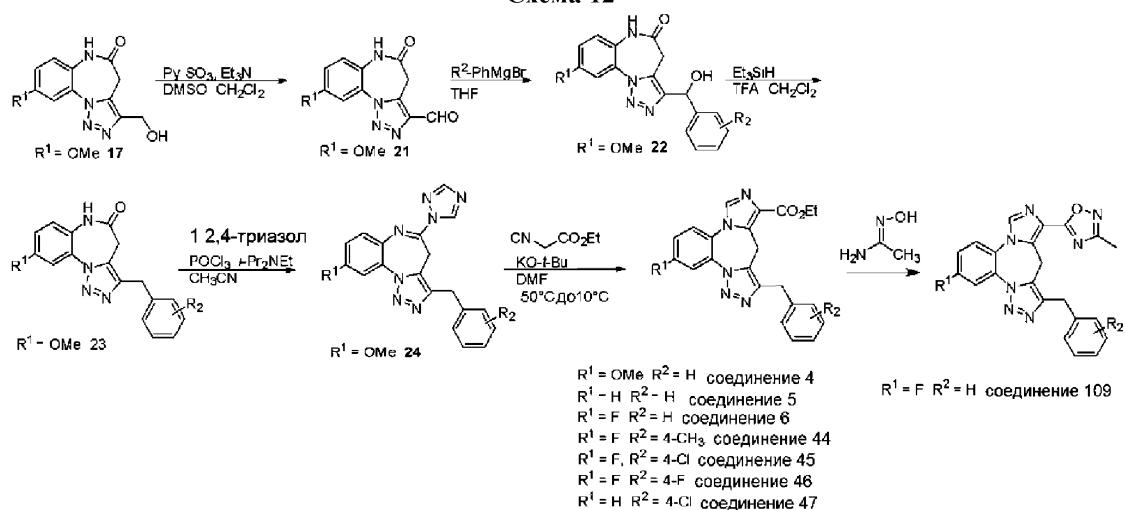
Синтез соединения 167



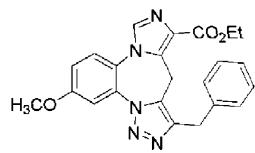
Соединение получали аналогичным образом из соединения 1, получая в результате соединение 167: MS: $[M+1]=350$.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,87 (1H, с), 7,65 (1H, д, J=3 Гц), 7,55 (1H, д, J=9 Гц), 7,17 (1H, дд, J=2,5, 9 Гц), 3,96 (3H, с), 2,5 (3H, с), 2,45 (3H, с).

Схема 12



Пример 6. Синтез соединения 4



4

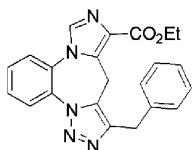
К раствору соединения 17, полученного в примере 1 (260 мг), в DMSO (4 мл) и CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли Et_3N (0,7 мл, 5 ммоль), затем $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$ (398 мг, 2,5 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали три раза с помощью EtOAc . Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O , солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрирование давали 198,5 мг неочищенного альдегида 21, который использовали без дополнительной очистки. К суспензии альдегида 21 (198,5 мг, 0,77 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям PhMgBr (1М в THF, 1,54 мл, 1,54 ммоль). Перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc три раза.

Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрирование давали 252,9 мг бензилового спирта 22 в виде коричневого пенообразного твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору упомянутого выше неочищенного спирта 22 в CH_2Cl_2 (8 мл) с Et_3SiH (0,60 мл, 3,76 ммоль) добавляли TFA (0,64 мл, 8,27 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После концентрирования, остаток очищали хроматографией (колонка RediSep с 12 г силикагеля, 20-80% EtOAc в гексанах) с получением 34,1 мг (выход 12% за четыре стадии) восстановленного продукта 23 в виде белого пенообразного твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=321$.

В отдельной колбе раствор 1,2,4-триазола (27 мг, 0,39 ммоль) в CH_3CN (0,5 мл) при 0°C обрабатывали с помощью i-Pr₂NEt (72 мкл, 0,41 ммоль), затем POCl_3 (11 мкл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли одной порцией лактамный материал 23 (32,2 мг, 0,1 ммоль, в твердом виде) и нагревали при 80°C на масляной бане в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, в результате чего наблюдалось образование кремообразного твердого осадка. Добавляли воду (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Твердый осадок собирали фильтрацией и промывали 0,5 мл воды, затем сушили под глубоким вакуумом с получением 15,8 мг (выход 42%) аддукта 24 в виде желтовато-белого рыхлого твердого вещества. MS: [M+1]=372. Раствор KO-t-Bu (9,5 мг, 85 мкмоль) в DMF (0,5 мл) охлаждали до -50°C. Добавляли по каплям этилизоцианоацетат (10,4 мкл, 95 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли одной порцией триазоламидин 24 (15,8 мг, 42 мкмоль, в твердом виде). Перемешиваемую смесь подогревали до 10°C в течение 1 ч и выдерживали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O , солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 4 г силикагеля. Растворитель A: 1:1 по объему CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель B: EtOAc; градиентное элюирование: A - 50% B в A) давала 16,8 мг (выход 95%) соединения примера 6 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=416.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,50 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,30 (ущ. д, 2H, J=7,0 Гц), 7,29 (ущ. д, 2H, 7,5 Гц), 7,20 (м, 1H), 7,13 (дд, 1H, J=2,5, 9,0 Гц), 4,41 (кв, 2H, J=7,5 Гц), 4,17 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,43 (т, 3H, 7,5 Гц).

Пример 7.
Синтез соединения 5

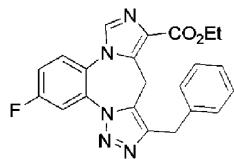


5

Соединение примера 7 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 6, используя 2-нитроанилин в качестве исходного материала, с получением соединения 5 в виде коричневого твердого вещества: MS: $[M+1]=386$.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,16 (ущ. д, 1H, J=7,0 Гц), 7,81 (с, 1H), 7,60-7,68 (м, 3H), 7,34 (ущ. д, 2H, J=8,0 Гц), 7,29 (ущ. д, 2H, J=7,0 Гц), 7,20 (м, 1H), 4,42 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 4,18 (с, 2H), 1,44 (т, 3H, J=7, 0 Гц).

Пример 8.
Синтез соединения 6



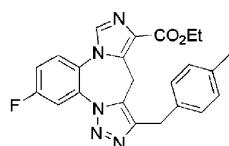
6

Соединение примера 8 синтезировали таким же образом, как это описано для примера б, используя 5-фтор-2-нитроанилин в качестве исходного материала, с получением соединения 8 в виде коричневого твердого вещества: MS: [M+1]=404.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,90 (дд, 1H, J=3,5, 8,5 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H, J=5,0, 10,5 Гц), 7,28-7,37 (м, 5H), 7,21 (м, 1H), 4,43 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 4,17 (с, 2H), 1,44 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 9.

Синтез соединения 44



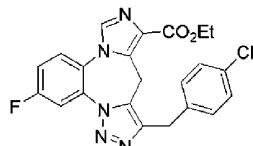
44

Соединение примера 9 синтезировали таким же образом, как это описано для примера б, используя 5-фтор-2-нитроанилин в качестве исходного материала, с получением соединения примера 9 в виде коричневатого твердого вещества: MS: [M+1]=418.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,89 (уш. д, 1H, J=9,5 Гц), 7,76 (с, 1H), 7,60 (дд, 1H, J=5,5, 10,0 Гц), 7,35 (уш. т, 1H, J=6,0 Гц), 7,22 (уш. д, 2H, J=8,5 Гц), 7,09 (уш. д, 2H, J=7,5 Гц), 4,43 (кв, 2H, J=7,5 Гц), 4,12 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,44 (т, 3H, J=7,5 Гц).

Пример 10.

Синтез соединения 45



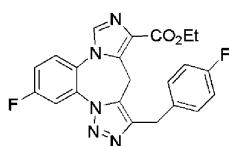
45

Соединение примера 10 синтезировали таким же образом, как это описано для примера б, используя 5-фтор-2-нитроанилин в качестве исходного материала, с получением соединения примера 10 в виде коричневатого твердого вещества: MS: [M+1]=438.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,90 (дд, 1H, J=3,0, 8,0 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H, J=5,0, 9,0 Гц), 7,36 (м, 1H), 7,25 (уш. с, 4H), 4,42 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 4,14 (с, 2H), 1,44 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 11.

Синтез соединения 46



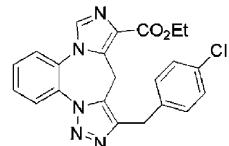
46

Соединение примера 11 синтезировали таким же образом, как это описано для примера б, используя 5-фтор-2-нитроанилин в качестве исходного материала, с получением соединения примера 11 в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1]=422.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,90 (дд, 1H, J=3,0, 8,5 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H, J=5,0, 9,0 Гц), 7,36 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 6,96 (м, 2H), 4,42 (кв, 2H, J=7,5 Гц), 4,14 (с, 2H), 1,44 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 12.

Синтез соединения 47



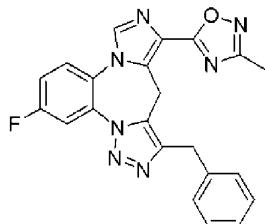
47

Соединение примера 12 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 6, используя 2-нитроанилин в качестве исходного материала, с получением соединения примера 12 в виде желтоватого твердого вещества: MS: $[M+1]=420$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,16 (уш. д, 1H, $J=7,0$ Гц), 7,80 (с, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,25 (м, 4H), 4,41 (кв, 2H, $J=7,0$ Гц), 4,14 (с, 2H), 1,44 (т, 3H, $J=8,0$ Гц).

Пример 13.

Синтез соединения 109:



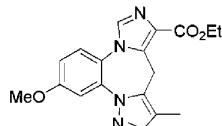
109

Ацетамидоксим (50 мг, 0,67 ммоль) перегоняли 3 раза в виде азеотропа с толуолом. Добавляли THF (5 мл), затем NaH 60% в виде дисперсии в масле (25 мг, 0,62 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. 2 мл этой суспензии добавляли к эфирному соединению 6 (40 мг, 0,099 ммоль), и полученный раствор нагревали при 70°C в течение 3 ч. Раствор гасили водой. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 12 г силикагеля, элюировали 50% EtOAc в гексанах) давала 6 мг (выход 20%) продукта соединения 109 в виде желтого твердого вещества. MS: $[M+1]=414$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,93 (1H, дд, $J=3, 8,5$ Гц), 7,89 (1H, с), 7,65 (1H, дд, $J=5,5, 9$ Гц), 7,38 (1H, м), 7,23 (5H, м), 4,2 (2H, с), 2,50 (3H, с).

Пример 14.

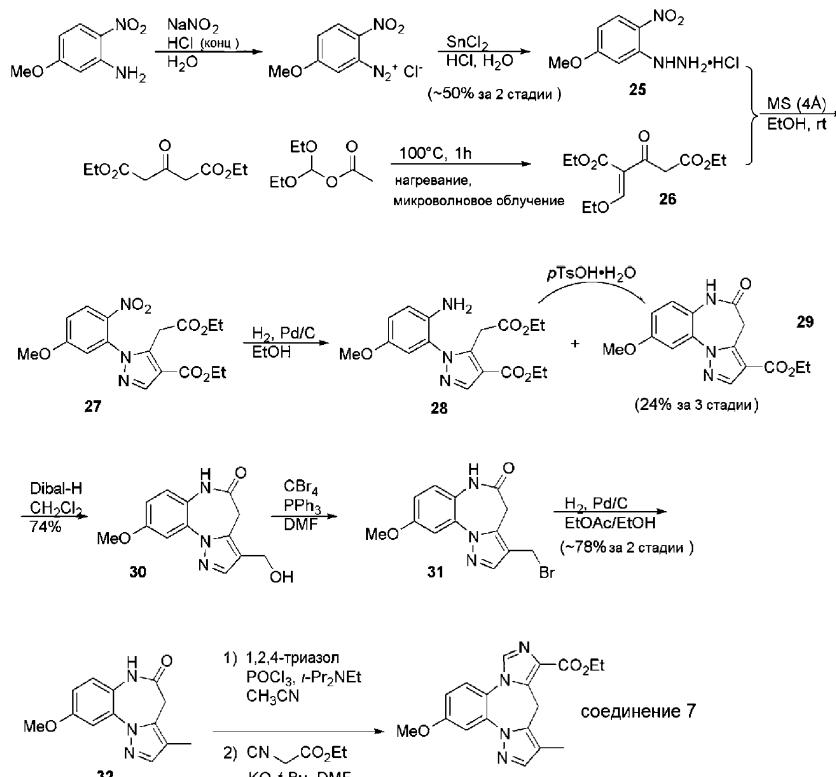
Синтез соединения 7



7

К перемешиваемой смеси 5-метокси-2-нитроанилина (5 г, 29,7 ммоль) в HCl (концентрированная 12,9 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор NaNO_2 (2,05 г, 29,7 ммоль) в H_2O (8 мл). Внутреннюю температуру поддерживали ниже 5°C . После добавления, смесь подогревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли медленно по каплям раствор $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20,13 г, 89,2 ммоль) в HCl (концентрированная 13 мл). После добавления, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное желтое твердое вещество собирали фильтрацией и промывали холодной (0°C) 6 N HCl . После сушки в вакуумном шкафу, получали 3,245 г (выход 50%) коричневого твердого вещества в форме арилгидразина 25. MS: $[M+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}]=224$. В отдельной колбе смесь диэтил 1,3-ацетондикарбоксилата (2,426 г, 12 ммоль) и диэтоксиметилацетата (1,946 г, 12 ммоль) нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаточный летучий компонент отгоняли совместно с толуолом (5 мл) под вакуумом с получением продукта конденсации 26, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Схема 13



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

Нитрогруппу упомянутого выше соединения 27 (2,09 г, 5,5 ммоль) восстанавливали в EtOH (40 мл) с Pd/C (10 мас.%, 295 мг, 0,28 ммоль) в атмосфере H₂ (из баллона) в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целин. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией (колонка RediSep с 24 г силикагеля, гексаны до 50% EtOAc в гексанах) с получением 1,127 г нециклизированного продукта 28 в виде желтого вязкого масла ([M+1]=348), плюс 154 мг циклизированного продукта 29 в виде серого твердого вещества (MS: [M+1]=302). Нециклизированный анилин 28 (1,127 г, 3,2 ммоль) в п-ксилоле (20 мл) обрабатывали катализитическим количеством p-TsOH·H₂O (15 мг) при 140°C на масляной бане в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали, и остаток растирали с холодным (0°C) EtOAc. Фильтрация давала 559 мг лактамного продукта 29 в виде желтого твердого вещества. Суммарная масса объединенного лактамного продукта 29 составляет 713 мг (24% за 3 стадии). MS: [M+1]=302.

К сусpenзии эфира 29 (566 мг, 1,88 ммоль) в CH₂Cl₂ (35 мл) при -78°C добавляли Dibal-H (1М в гексане, 6,60 мл, 6,60 ммоль). Сусpenзию перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Охлаждающую баню удаляли и перемешивали в течение 20 мин, при этом температура поднималась до комнатной температуры. В этот момент времени, метод TCX показывал, что реакция прошла на ~80%. Охлаждали до -78°C и еще добавляли Dibal-H (1 М в гексане, 1,0 мл, 1,0 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, метод LCMS показывал, что реакция прошла до конца. Реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора сегнетовой соли (20%), затем добавляли EtOAc. Интенсивно перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока смесь не превращалась в два прозрачных слоя. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование давали 480 мг неочищенного спирта 30 в виде слегка желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=260.

К раствору спирта 30 (200 мг, 0,77 ммоль) и CBr₄ (640 мг, 1,93 ммоль) в DMF (8 мл) медленно добавляли раствор PPh₃ (486 мг, 1,85 ммоль) в DMF (2 мл) в течение 30 мин. После добавления, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду для гашения реакционной смеси, и смесь экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракти промывали последовательно H₂O, солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 12 г силикагеля, растворитель А: 1:1 по объему CH₂Cl₂/гексаны, растворитель В: EtOAc; градиентное элюирование: 10-40% В в А) давала 221 мг смеси бромида 31 и Ph₃PO.

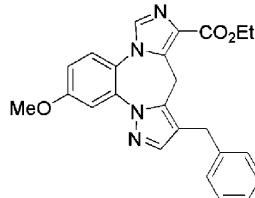
Упомянутую выше смесь в EtOAc/EtOH (8 мл/8 мл) с Pd/C (10 мас.%, 200 мг, 0,19 ммоль) перемешивали в атмосфере H₂ (из баллона) в течение 1 ч. Проводили фильтрацию через целинит. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией (колонка RediSep с 12 г силикагеля, растворитель А: 1:1 по объему CH₂Cl₂/тексаны, растворитель В: EtOAc; градиентное элюирование: 10-40% В в А) с получением 146 мг смеси восстановленного продукта 32 ([M+1]=244) и Ph₃PO.

В отдельной колбе 1,2,4-триазол (81 мг, 1,17 ммоль) в CH₃CN (1 мл) при 0°C обрабатывали с помощью i-Pr₂NEt (214 мкл, 1,23 ммоль), затем с помощью POCl₃ (34 мкл, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли одной порцией лактам 32 (~60% чистота по методу LCMS), и полученную суспензию нагревали при 80°C на масляной бане в течение 18 ч. Добавляли воду для гашения реакционной смеси. Экстрагировали с помощью EtOAc три раза. Объединенные экстракты промывали последовательно H₂O, солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование давали 126,6 мг неочищенного продукта 33 в виде желтого клейкого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. MS: [M+1]=295. Раствор KO-t-Bu (97 мг, 0,86 ммоль) в DMF (1 мл) охлаждали до -50°C. Добавляли по каплям этилизоцианоацетат (104 мкл, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям упомянутый выше неочищенный продукт 33 в DMF (1,5 мл). Смесь подогревали до 10°C и перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно водой, солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 12 г силикагеля, растворитель А: 1:1 по объему CH₂Cl₂/тексаны, растворитель В: EtOAc; градиентное элюирование: 10-40% В в А) давала 22 мг белого твердого вещества, которое дополнительно очищали препаративной TCX (проявляемой 1:1 А/В) с получением 12,8 мг конечного продукта соединения 7 (пример 14) в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=339.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,70 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,43 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,00 (дд, 1H, J=2,5, 9,5 Гц), 5,29 (уш. с, 1H), 4,44 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 3,92 (с, 3H), 3,55 (уш. с, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (т, 3H, J=7,0 Гц).

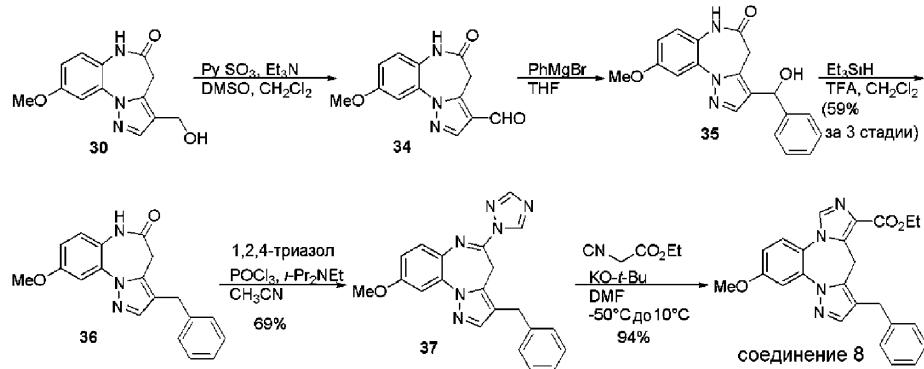
Пример 15.

Синтез соединения 8



8

Схема 14



К раствору спирта 30 (261 мг, 1,0 ммоль), который получали в примере 14, в DMSO (4 мл) и CH₂Cl₂ (6 мл) добавляли Et₃N (0,7 мл, 5 ммоль), затем Py-SO₃ (398 мг, 2,5 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H₂O, солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование давали 226 мг неочищенного альдегида 34 в виде желтого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без очистки. MS: [M+1]=258.

К суспензии неочищенного альдегида 34 (202 мг, 0,79 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям PhMgBr (1 М в THF, 1,58 мл, 1,58 ммоль). Перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование давали 275 мг неочищенного продукта 35 в виде желтого пенообразного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

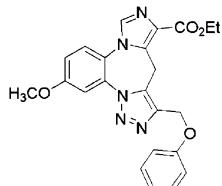
К раствору упомяну того выше неочищенного спирта 35 в CH_2Cl_2 (10 мл) с Et_3SiH (0,66 мл, 4,10 ммоль) добавляли TFA (0,70 мл, 9,02 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования, остаток очищали хроматографией (колонка RediSep с 24 г силикагеля, 10-50% EtOAc в гексанах) с получением 187,8 мг (выход 59% за три стадии) продукта 36 в виде серого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=320$.

В отдельной колбе раствор 1,2,4-триазола (127 мг, 1,83 ммоль) в CH_3CN (1,6 мл) при 0°C подвергали обработке с помощью i-Pr₂NEt (336 мкл, 1,93 ммоль), затем с помощью POCl_3 (53 мкл, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли одной порцией лактам 36 (150 мг, 0,47 ммоль, в твердом виде) и нагревали при 80°C на масляной бане в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и наблюдали образование твердого осадка. Добавляли воду (2,1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Фильтрация, промывка твердого вещества 2 мл воды, затем сушка под глубоким вакуумом давали 118,8 мг (выход 69%) триазоламидина 37 в виде желтовато-белого рыхлого твердого вещества. MS: [M+1]=371. Раствор KO-t-Bu (72 мг, 0,64 ммоль) в DMF (2 мл) охлаждали до -50°C. Добавляли по каплям этилизоцианоацетат (77 мкл, 0,71 моль). Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли порцию триазоламидина 37 (118,8 мг, 42 мкмоль, в твердом виде). Перемешиваемую смесь подогревали до 10°C в течение 1 ч и выдерживали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O , солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация, концентрирование, затем хроматография (колонка RediSep с 12 г силикагеля, растворитель A: 1:1 по объему CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель B: EtOAc; градиентное элюирование: A - 40% B в A) давали 125,1 мг (выход 94%) соединения 8 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=415.

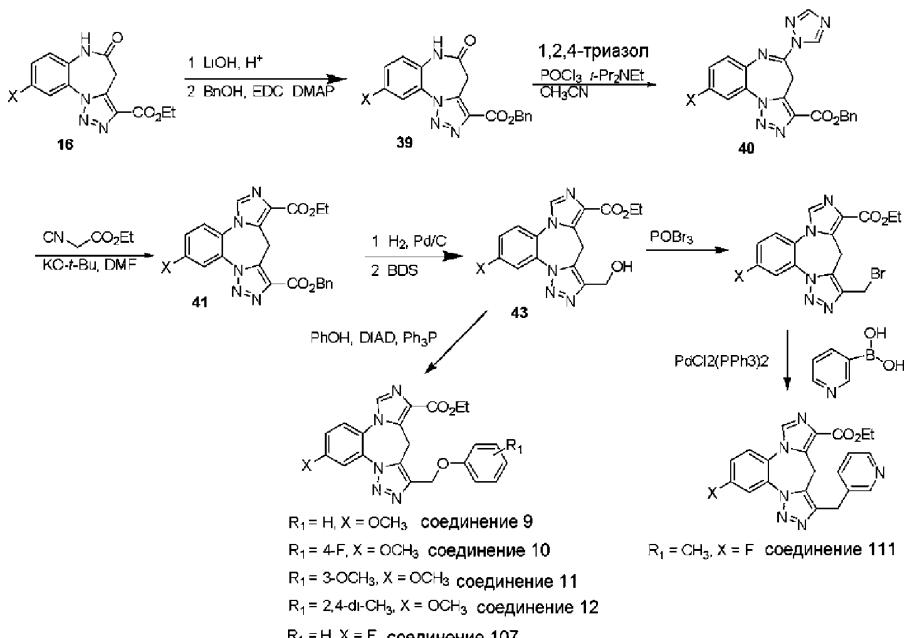
¹H ЯМР (500 МГц; CDCl₃) δ: 7,72 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51 (уш. с, 1H), 7,44 (уш. д, 1H, J=9,5 Гц), 7,29 (уш. д, 2H, J=7,5 Гц), 7,20 (м, 3H), 7,01 (уш. д, 1H, J=7,5 Гц), 5,30 (уш. с, 1H), 4,38 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 3,92 (уш. с, 5H), 3,54 (уш. с, 1H), 1,41 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 16.

Синтез соединения 9



9



LiOH (1,09 г, 45,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору эфира 16 (полученного в пропорции 1) (2,75 г, 9,10 ммоль) в THF (24 мл) и воде (20 мл) при комнатной температуре. Добавляли MeOH (4 мл), и перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре, и в этот момент времени метод LCMS указывал на то, что эфир полностью израсходовался. После концентрирования под вакуумом, реакционную смесь подкисляли до pH 3-4 путем добавления 2N HCl (20 мл). После 20 мин перемешивания реакционную смесь охлаждали до 0°C, твердый осадок собирали фильтрацией, промывали 3-4

мл воды и сушили с получением 1,59 г (64%) соответствующей кислоты 38 в виде сероватого твердого вещества. MS: [M+1]=275. К кислоте 38 (1,59 г, 5,8 ммоль), сuspendedированной и перемешиваемой в DCM (30 мл), добавляли EDC (5,6 г, 29,2 ммоль), бензиловый спирт (2,5 г, 23,2 ммоль) и DMAP (3,54 г, 29,2 ммоль). После 3 дней перемешивания при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К суспензии добавляли воду (80 мл), затем диэтиловый эфир (40 мл), и смесь интенсивно перемешивали в течение 40 мин, в результате чего суспензия превращалась в осадок, который собирали фильтрованием с отсасыванием. Твердое вещество промывали водой и небольшим количеством диэтилового эфира и сушили с получением 1,65 г (78%) бензилового эфира 39 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=365.

Соединение 1,2,4-триазола (1,22 г, 17,7 ммоль) в CH₃CN (15 мл) при 0°C обрабатывали с помощью i-Pr₂NEt (3,24 мл, 18,6 ммоль), затем с помощью POCl₃ (0,507 мл, 5,44 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли порцию бензилового эфира 39 (1,65 г, 4,53 ммоль), и полученную суспензию нагревали при 80°C на масляной бане в течение 18 ч. Метод LCMS показывал, что непрореагировавшем оставалось 5-10% исходного лактама. В отдельной колбе 1,2,4-триазол (307 мг, суммарно 4,9 экв.) в CH₃CN (3,8 мл) обрабатывали с помощью i-Pr₂NEt (0,82 мл, суммарно 5,1 экв.) и POCl₃ (0,127 мл, суммарно 1,5 экв.) при 0° в течение 2 ч. Полученный прозрачный раствор переносили в упомянутую выше реакционную смесь. После 2 ч нагревания при 80°C, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, медленно добавляли воду для остановки реакции (10 мин). После охлаждения на ледяной бане, образовавшиеся твердые вещества собирали фильтрацией, промывали водой (5 мл) и сушили с получением 1,61 г (86%) продукта 40 в виде светло-желтого твердого вещества. MS: [M+1]=416.

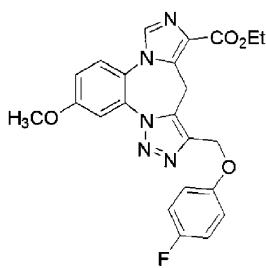
Раствор KO-t-Bu (0,739 г, 6,59 ммоль) в DMF (11 мл) охлаждали до -50°C. Добавляли по каплям этилизоцианоацетат (0,810 мл, 7,00 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли упомянутое выше промежуточное соединение триазола 40 (1,61 г, 3,87 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 30 мин и медленно подогревали до комнатной температуры в течение 4-5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл), затем EtOAc (10 мл). Смесь подвергали воздействию ультразвука для разрушения твердых кусочков, затем тщательно перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, Et₂O и сушили с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Фильтрат распределяли между водой и EtOAc; водный слой отделяли и экстрагировали два раза с помощью EtOAc; объединенный EtOAc слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали твердый остаток, который объединяли с твердым веществом, полученным выше, для хроматографической очистки с использованием колонки RediSep с 24 г силикагеля и градиентного элюирования с помощью 0,5-5% MeOH в DCM с получением 1,78 г (100%) имидазола 41 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=460. Бензил эфир 41 (1,78 г, 3,87 ммоль) подвергали гидрогенолизу (водород из баллона) в присутствии катализитического количества 10% Pd на угле в смеси растворителей THF (40 мл), MeOH (20 мл) и EtOAc (20 мл) в течение 20 ч. Метод LCMS показывал полное исчезновение исходного материала. Твердый катализатор удаляли фильтрацией через цеолит и споласкивали повторно достаточным количеством 30% MeOH в DCM до тех пор, пока полностью не извлекались все продукты (постоянный контроль методом TCX). Фильтрат, содержащий продукт, концентрировали под вакуумом с получением 1,22 г (85%) кислотного продукта 42 в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=370.

К кислоте 42 (1,22 г, 3,30 ммоль), сuspendedированной и перемешиваемой в THF (25 мл), при 0°C добавляли по каплям комплекс борана с диметилсульфидом (2 М THF; 19 мл, 38 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После охлаждения на ледяной бане, реакционную смесь осторожно гасили с помощью MeOH (20 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляли под вакуумом. Добавляли MeOH и удаляли его под вакуумом еще два раза. Очистка на системе ISCO (колонка RediSep с 24 г силикагеля) с использованием градиента 1-8% MeOH в DCM давала 0,625 г (53%) спиртового продукта 43 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=356.

Дизопропилазидикарбоксилат (48,3 мг, 0,233 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор спирта 43 (37,5 мг, 0,106 ммоль), фенола (14,9 мг, 0,158 ммоль) и Ph₃P (55,6 мг, 0,212 ммоль) в безводном THF (0,8 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Метод LCMS показывал полное исчезновение исходного спирта. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали водой, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Требуемый продукт выделяли из реакционной смеси методом промышленной TCX за две стадии (4% MeOH в DCM и гексаны/EtOAc/MeOH=47,5/47,5/5, по объему) с получением 5,3 мг (12%) продукта, который представлял собой соединение 9 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=432.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,77 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,53 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,31 (м, 2H), 7,17 (дд, 1H, J=3,0, 8,5 Гц), 7,08 (д, 2H, J=7,0 Гц), 6,99 (т, 1H, J=6,5 Гц), 5,30 (с, 2H), 4,40 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 3,96 (с, 3H), 1,38 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 17.
Синтез соединения 10



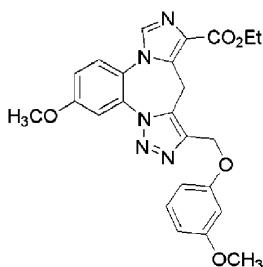
10

Соединение примера 17 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 16, используя 4-фторфенол на последней стадии, с получением соединения 10 (4,9 мг) в виде белого твердого вещества: MS: [M+1]=450.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,53 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,17 (дд, 1H, J=2,5, 8,0 Гц), 7,01 (м, 4H), 5,26 (с, 2H), 4,40 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 3,96 (с, 3H), 1,40 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 18.

Синтез соединения 11



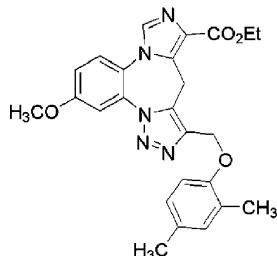
11

Соединение примера 18 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 16, используя 3-метокси-фенол на последней стадии, с получением соединения 11 (6,1 мг) в виде белого твердого вещества: MS: [M+1]=462.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=2,5 Гц), 7,53 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,15-7,22 (м, 2H), 6,67 (м, 2H), 6,55 (ущ. дд, 1H, J=2,5, 8,0 Гц), 5,28 (с, 2H), 4,39 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 3,96 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 1,39 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 19.

Синтез соединения 12



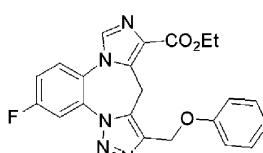
12

Соединение примера 19 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 16, используя 2,4-диметилфенол на последней стадии, с получением соединения 12 (3,1 мг) в виде белого твердого вещества: MS: [M+1]=460.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,53 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,17 (дд, 1H, J=2,5, 8,5 Гц), 6,98 (м, 3H), 5,26 (с, 2H), 4,37 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 3,96 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,36 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 20.

Синтез соединения 107



107

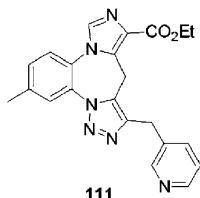
К раствору спирта 43, где X=F (полученного таким же образом, как в примере, где X=OCH₃) (60 мг,

0,17 ммоль), в THF (0,8 мл) добавляли фенол (30 мг, 0,32 ммоль), трифенилfosфин (84 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли DIAD (64 мкл, 0,32 ммоль) в THF (0,2 мл). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ методом LCMS все еще указывал на присутствие некоторого количества исходного материала. В реакционную смесь добавляли фенол (10 мг), трифенилfosфин (28 мг) и DIAD (21 мкл) и перемешивали в течение еще одного часа. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали хроматографией (колонка RediSep с 12 г силикагеля, элюирующий растворитель: EtOAc) и препаративной TCX (элюирующий растворитель: 5% MeOH/47,5%EtOAc/47,5% гексаны) с получением 11,4 мг (выход 16%) продукта соединения 107. [M+1]=421.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,92 (1H, дд, J=3,5, 8,5 Гц), 7,80 (1H, с), 7,63 (1H, дд, J=5, 10 Гц), 7,38 (1H, м), 7,31 (2H, т, J=8,5 Гц), 7,07 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,00 (1H, т, J=8,5 Гц), 5,3 (2H, с), 4,39 (2H, кв, J=7 Гц), 1,38 (3H, т, J=7 Гц).

Пример 21.

Синтез соединения 111



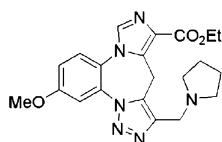
К суспензии спирта 43 (X=Me) (160 мг, 0,47 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли POBr_3 (405 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3X). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Растворитель концентрировали с получением требуемого продукта, 166 мг, 88% выход, $[\text{M}+1]=403$.

К суспензии упомянутого выше производного алкилбромида (30 мг, 0,075 ммоль) в обескислороженном DME (2,7 мл) добавляли 3-пиридинбороновую кислоту (14 мг, 0,11 ммоль) и 2 М раствор Na_2CO_3 (0,22 мл, 0,44 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0,015 ммоль). Суспензию нагревали микроволновым излучением при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (два раза). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт, который очищали двухстадийной препаративной ТСХ (элюирующая система: 3% MeOH в DCM) с получением 5,3 мг (выход 18%) продукта соединения 111. MS: $[\text{M}+1]=401$.

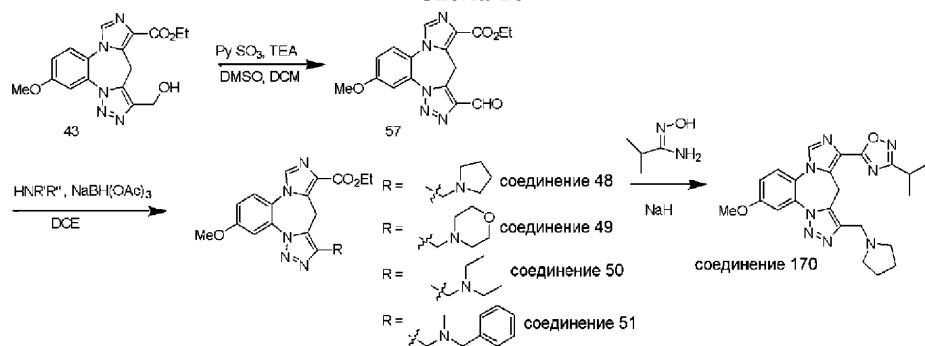
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,66 (1H, уш.), 8,48 (1H, уш.), 7,96 (1H, с), 7,79 (1H, с), 7,66 (1H, д, J=8 Гц), 7,50 (1H, д, J=8 Гц), 7,43 (1H, д, J=7 Гц), 7,23 (1H, м), 4,42 (2H, кв, J=7 Гц), 4,18 (2H, с), 2,54 (3H, с), 1,44 (3H, т, J=7 Гц).

Пример 22.

Синтез соединения 48



48



К спирту 43 (186 мг, 0,523 ммоль), перемешиваемому в DMSO (1 мл) и дихлорметане (2,5 мл), при

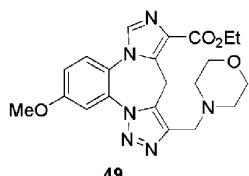
комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,394 мл, 2,82 ммоль) и комплекс пиридина с триоксидом серы (225 мг, 1,41 ммоль). После 3 ч перемешивания реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенный органический раствор промывали водой, солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Альдегидный продукт 57 выделяли колоночной фланш-хроматографией в системе ISCO (колонка RediSep 4g), используя градиентное элюирование 0,5-8% $MeOH$ в DCM. Получали 84,4 мг (46%) в виде желтоватого пенообразного твердого вещества. MS: $[M+1]=354$.

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

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,74 (с, 1H), 7,62 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,51 (д, 1H, J=9, 0 Гц), 7,14 (дд, 1H, J=3,5, 9,0 Гц), 4,42 (кв, 2H, J=6,5 Гц), 3,94 (с, 3H), 3,87 (ущ. с, 2H), 2,65 (ущ. с, 4H), 1,79 (ущ. с, 4H), 1,44 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 23.

Пример 23.

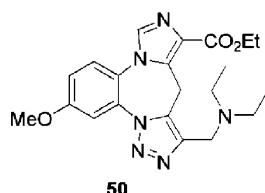


Соединение примера 23 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 22, используя морфолин на последней стадии, с получением соединения примера 23 в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества: MS: $[M+1]=425$.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,75 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,52 (д, 1H, J=9,5 Гц), 7,15 (дд, 1H, J=3,0, 9,0 Гц), 4,42 (кв, 2H, J=7,5 Гц), 3,95 (с, 3H), 3,76 (ущ. с, 2H), 3,71 (ущ. с, 4H), 2,57 (ущ. с, 4H), 1,44 (т, 3H, J=8,0 Гц).

Пример 24

Пример 24.

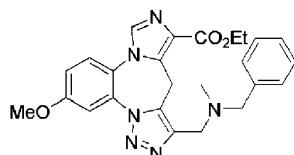


Соединение примера 24 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 22, используя диэтиламин на последней стадии, с получением соединения примера 24 в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества: MS: $[M+1]=411$.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,74 (с, 1H), 7,64 (уш. д, 1H, J=3,0 Гц), 7,51 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,15 (дд, 1H, J=2,5, 9,0 Гц), 4,43 (кв, 2H, J=6,5 Гц), 3,96 (с, 3H), 3,86 (уш. с, 2H), 2,64 (уш. с, 4H), 1,44 (т, 3H, J=8,5 Гц), 1,15 (уш. с, 6H).

Пример 25.

Пример 29.

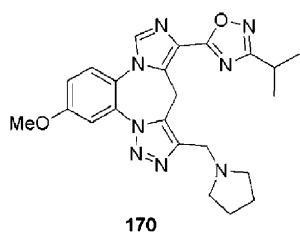


51

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,75 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,51 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,36 (уш. д, 2H, J=8,0 Гц), 7,30 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,15 (дд, 1H, J=3,0, 9,0 Гц), 4,38 (кв, 2H, J=7,5 Гц), 3,95 (с, 3H), 3,85 (шир. с, 2H), 3,62 (шир. с, 2H), 3,25 (с, 2H), 1,41 (с, 2H, J=7,0 Гц).

(ущ. с, 2Н),
П. 26

Пример 26.



Изобутириамидоксим (41,8 мг, 0,41 ммоль) и эфир 48 (27,9 мг, 0,0683 ммоль) в круглодонной колбе подвергали несколько раз азеотропной перегонке с толуолом на ротационном испарителе, суспендировали в безводном THF (0,6 мл) и затем охлаждали до 0°C. Добавляли NaN (60% суспензия в масле, 10,9 мг, 0,273 ммоль). Ледянную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем нагревали при 70°C в течение 6 ч и охлаждали. Добавляли воду (4 мл), и смесь экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенный органический раствор промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Препартивная TCX с 10% MeOH в EtOAc давала 10,4 мг (34%) требуемого продукта соединения 170 в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества. MS: [M+1]=447.

Пример 27.

Синтез соединения 52:

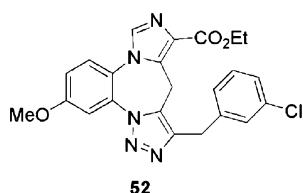
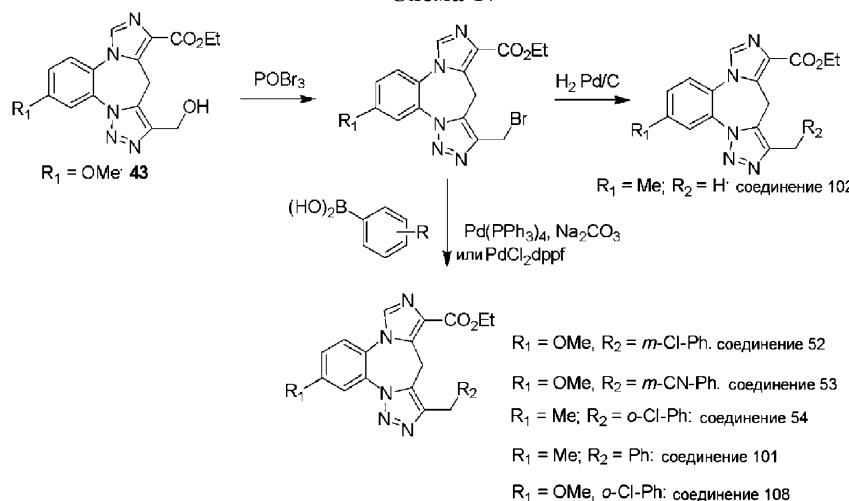


Схема 17



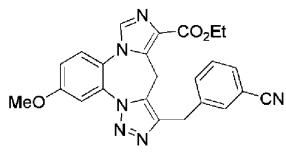
Исходный спирт 43 (160 мг, 0,45 ммоль) обрабатывали трибромидом оксида фосфора (400 мг, 1,4 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C, гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали два раза дихлорметаном. Объединенный дихлорметановый раствор промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом давали 173,3 мг (92%) бромида в виде желтоватого пенообразного твердого вещества. MS: [M+1]=418.

К суспензии бромида (55 мг, 0,131 ммоль) в диметоксистане (2 мл, дегазированный) добавляли 2 М раствор Na₂CO₃ (0,39 мл, 0,78 ммоль) и 3-хлорфенилбороновую кислоту (42,2 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (75 мг, 0,065 ммоль), и суспензию нагревали при 85°C на масляной бане в течение 90 мин. После охлаждения, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Водный слой отделяли и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Все органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт выделяли путем проведения последовательных очисток методом препартивной TCX, используя 20% гексаны в EtOAc, затем 5% MeOH в DCM. Получали 9,6 мг продукта (соединения 52) в виде коричневатого твердого вещества. MS: [M+1]=450.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,75 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,51 (д, 1H, J=9,5 Гц), 7,31 (уш. с, 1H), 7,23 (уш. с, 1H), 7,17 (м, 3H), 4,43 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 4,15 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,44 (т, 3H, J=8,0 Гц).

Пример 28.

Синтез соединения 53

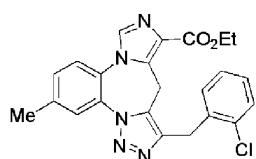


Соединение примера 28 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 27, используя 3-цианофенил-бороновую кислоту на последней стадии, с получением соединения примера 28 в виде коричневатого твердого вещества: MS: [M+1]=441.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,75 (с, 1H), 7,66 (ущ. с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,61 (ущ. д, 1H, J=7,5 Гц), 7,39 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,16 (дд, 1H, J=3,5, 9,5 Гц), 4,45 (кв, 2H, J=7,0 Гц), 4,20 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,45 (т, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 29.

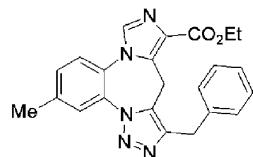
Синтез соединения 54



Соединение примера 29 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 27, исходя из спирта, где R₁=метил, и используя 2-хлорфенилбороновую кислоту на последней стадии, с получением соединения примера 29 в виде коричневатого твердого вещества: MS: [M+1]=434.

Пример 30.

Синтез соединения 101

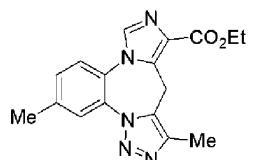


Соединение примера 30 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 27, исходя из спирта, где R₁=метил, и используя фенилбороновую кислоту на последней стадии, с получением соединения примера 30 в виде коричневатого твердого вещества, которое очищали хроматографией (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюирующий растворитель: EtOAc), затем preparativной TCX (элюирующая система: 40% DCM/40% гексаны/17% EtOAc/3% MeOH) с получением 5,9 мг (выход 31%) продукта соединения 101. MS: [M+1]=402.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,96 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,55 (1H, м), 7,47 (1H, м), 7,32 (5H, м), 4,41 (2H, кв, J=7 Гц), 4,17 (2H, с), 2,53 (3H, с), 1,43 (3H, т, J=7 Гц).

Пример 31.

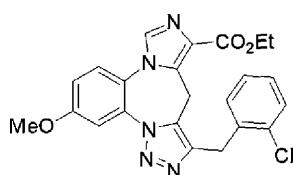
Синтез соединения 102



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

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,96 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=9 Гц), 7,42 (1H, д, J=8 Гц), 4,43 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,53 (3H, с), 2,44 (3H, с), 1,45 (3H, т, J=7,5 Гц).

Пример 32.
Синтез соединения 108:



108

К суспензии производного бромида, где $R_1=OMe$, (18 мг, 0,043 ммоль) в обескислорожденном DME (2 мл) добавляли 2-хлорфенилбороновую кислоту (10 мг, 0,065 ммоль) и 2 М раствор Na_2CO_3 (0,13 мл, 0,26 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли $PdCl_2dppf$ (7 мг, 0,009 ммоль). Суспензию нагревали на масляной бане при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (два раза). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт, который очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: 5% MeOH/ 47,5% гексан/47,5% EtOAc) с получением 3,5 мг (выход 18%) продукта соединения 108. MS: $[M+1]=451$.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,77 (1H, с), 7,63 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=11,5$ Гц), 7,36 (1H, м), 7,31 (1H, м), 7,18 (2H, м), 7,14 (1H, дд, $J=3, 9$ Гц), 4,38 (2H, кв, $J=7$ Гц), 4,27 (2H, с), 3,94 (3H, с), 1,41 (3H, т, $J=7$ Гц).

Схема 18а

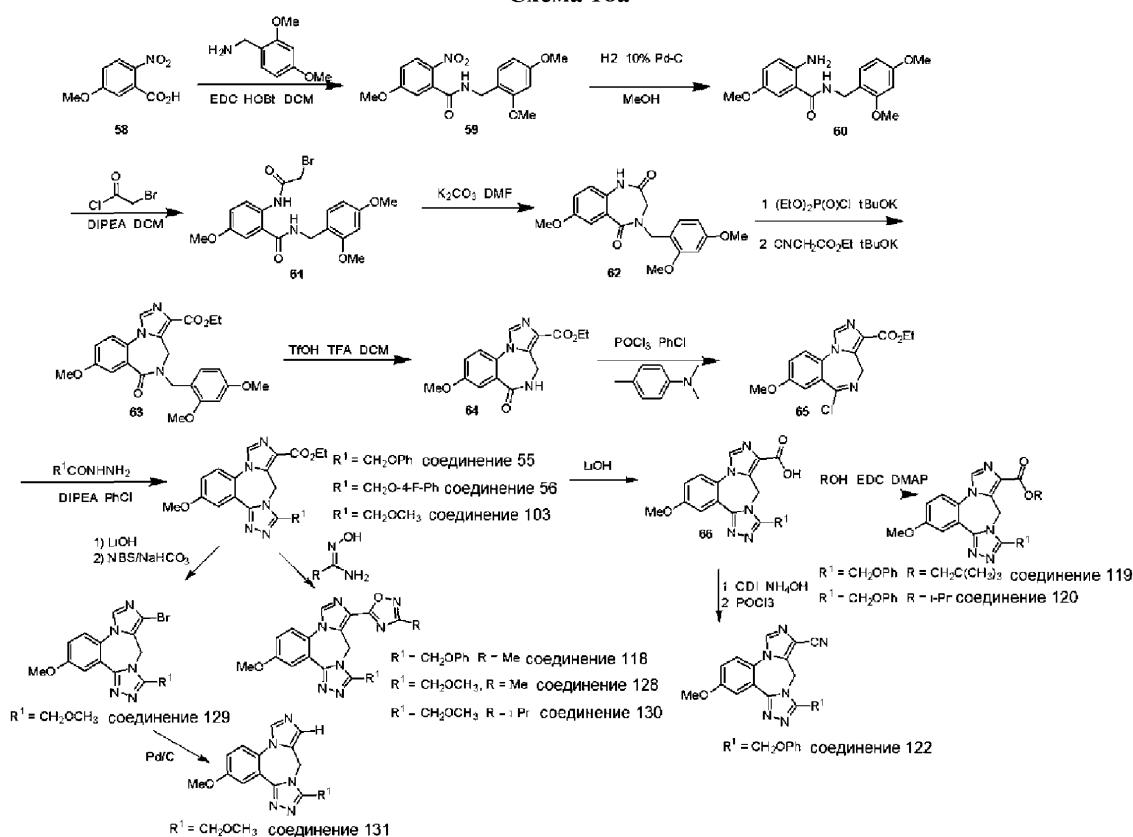
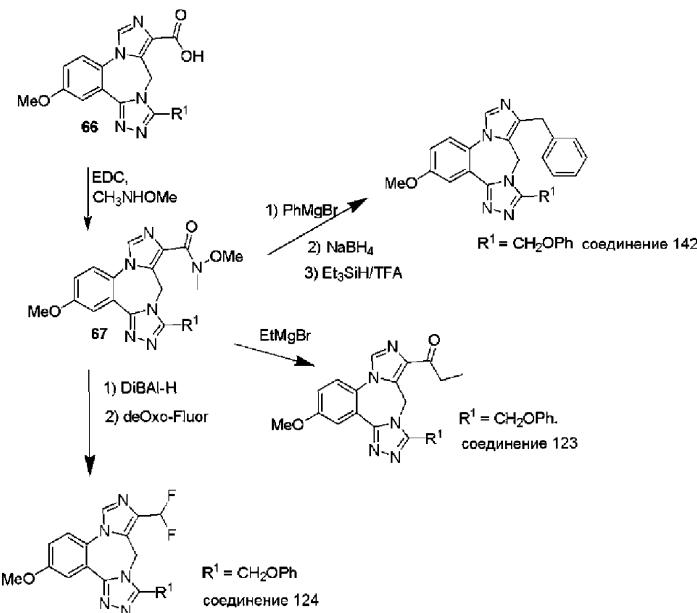
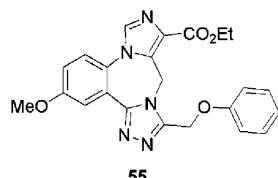


Схема 18b



Пример 33.

Синтез соединения 55



55

К раствору соединения 58 (6,6 г, 33,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли DIPEA (8,65 г, 67 ммоль), HOBr (5,4 г, 36,85 ммоль) и EDCI (9,6 г, 50,3 ммоль). После приблизительно 15 мин перемешивания, к гомогенной реакционной смеси добавляли по каплям раствор 2,4-диметоксибензиламина (5,6 г, 33,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали последовательно 1N NaOH (100 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем сушили над Na_2SO_4 и испаряли с получением неочищенного твердого продукта 59, который кристаллизовали из этилового спирта. Фильтрация и сушка на открытом воздухе давали чистый желтовато-белый твердый продукт 9,8 г (96%), (MS: $[\text{M}+1]=347$).

К раствору соединения 59 (9,8 г, 28,3 ммоль) в MeOH/EtOAc (1:1, 100 мл) добавляли 10% влажный Pd-C (1,8 г, 10% ммоль). После трех последовательных вакуумирований и продувок азотом, гетерогенную реакционную смесь подвергали гидрированию водородом из баллона при атмосферном давлении до тех пор, пока не прекращалась абсорбция водорода, приблизительно 4 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и испаряли с получением чистого требуемого продукта 60 в виде коричневого масла 8,63 г (96%), (MS: $[\text{M}+1]=317$). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору соединения 60 (8,63 г, 27,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (5,5 г, 54,6 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали бромацетилхлоридом (5,2 г, 32,76 ммоль) в атмосфере азота. Ледяную баню удаляли, и смесь продолжали перемешивать в течение 18 ч. Реакционную смесь промывали последовательно насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем сушили над Na_2SO_4 и испаряли с получением неочищенного твердого продукта 61. Неочищенный продукт кристаллизовали из метанола, фильтровали и сушка с получением коричневого твердого чистого продукта 10,3 г (87%), [MS: 439].

К раствору соединения 61 (10 г, 22,9 ммоль) в DMF (1000 мл) добавляли K_2CO_3 (4,8 г, 45,8 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч. Анализ методом LCMS показывал полное превращение в требуемый продукт. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и неорганическое твердое вещество фильтровали. Растворитель удаляли под глубоким вакуумом. Полученный неочищенный продукт 62 кристаллизовали из метанола, фильтровали и сушка с получением чистого продукта в виде коричневого твердого вещества 6,4 г (78%), (MS: $[\text{M}+1]=357$).

К соединению 62 (4,46 г, 12,52 ммоль), растворенному в 2,5:1 THF/DMF (50 мл), при -20°C добавляли t-BuOK (97%, 1,88 г, 16,28 ммоль). Смесь подогревали до 25°C и после перемешивания в течение 30 мин охлаждали снова до -20°C. Затем по каплям добавляли дистилхлорфосфат (2,35 мл, 16,28 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при нагревании от -20 до 25°C.

Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и добавляли этилизоцианоацетат (1,92 мл, 17,53 ммоль). Затем охлаждали до -78°C, добавляли t-BuOK (97%, 1,88 г, 16,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Ход реакции постоянно контролировали методом LC/MS. Реакционную смесь гасили путем добавления 1:1 насыщенный раствор $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (140 мл), осадок фильтровали, промывали H_2O и сушили на воздухе в течение ночи с получением 4,81 г (85%) производного имидазола 63 в виде желтого твердого вещества (MS: $[\text{M}+1]=452$).

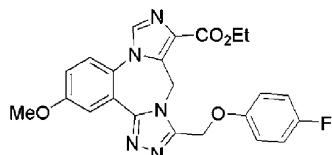
К соединению 63 (4,81 г, 10,65 ммоль) в дихлорметане (35 мл) при 0°C добавляли трифторметансусную кислоту (35 мл), затем по каплям трифторметансульфоновую кислоту (1,9 мл, 21,31 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали с получением остатка, который растворяли в дихлорметане (120 мл). Неочищенный раствор распределяли между охлажденным насыщенным раствором NaHCO_3 и дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением 3,2 г (99%) продукта 64 с удаленной защитной группой (коричневого твердого вещества) достаточной чистоты для использования на следующей стадии (MS: $[\text{M}+1]=302$).

К лактаму 64 (51,8 мг, 0,172 ммоль) и N,N-диметил-*p*-толуидину (93,0 мг, 0,688 ммоль), перемешиваемым в хлорбензоле (1 мл), в атмосфере азота добавляли POCl_3 (52,7 мг, 0,344 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 135°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, в реакционную смесь к иминохлориду 65 добавляли гидразид феноксикусной кислоты (228,4 мг, 1,36 ммоль), затем DIPEA (90 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали три раза этилацетатом, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . После фильтрации и концентрирования, продукт в виде соединения 55 выделяли колоночной фляш-хроматографией в системе ISCO (колонка RediSep 4 г, элюирующий градиент 1-10% MeOH в DCM) в виде белого твердого вещества, масса 8,6 мг. MS: $[\text{M}+1]=432$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,81 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,52 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,32 (м, 2H), 7,21 (дд, 1H, $J=2,5, 8,5$ Гц), 7,11 (д, 2H, $J=8,5$ Гц), 7,02 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,38 (кв, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,94 (с, 3H), 1,39 (т, 3H, $J=7,0$ Гц).

Пример 34.

Синтез соединения 56



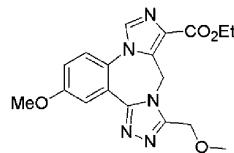
56

Соединение примера 34 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 33, используя гидразид 4-фторфеноксикусной кислоты на последней стадии, с получением соединения примера 34 в виде желтоватого твердого вещества: MS: $[\text{M}+1]=450$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,53 (д, 1H, $J=10,0$ Гц), 7,22 (дд, 1H, $J=3,5, 9,0$ Гц), 7,08-6,99 (м, 4H), 5,41 (с, 2H), 4,41 (кв, 2H, $J=7,0$ Гц), 3,95 (с, 3H), 1,42 (т, 3H, $J=6,5$ Гц).

Пример 35.

Синтез соединения 103

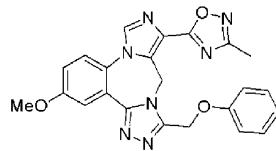


103

Соединение примера 35 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 33, используя гидразид 2-метоксикусной кислоты на последней стадии, с получением соединения примера 35 в виде желтоватого твердого вещества: MS: $[\text{M}+1]=370$.

Пример 36.

Синтез соединения 118

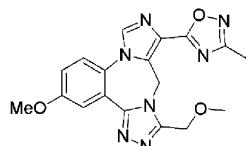


118

Ацетамидоксим (8,4 мг, 0,108 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом на роторном испарителе, затем сусpendировали в THF (1,0 мл). Добавляли NaH (60% суспензию в минеральном масле, 3,3 мг, 0,081 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли эфир 55 (23,2 мг, 0,054 ммоль). После 40 мин перемешивания при комнатной температуре, реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения, к реакционной смеси добавляли холодную воду (5 мл) и осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 9,7 мг (41%) требуемого продукта в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=442.

Пример 37.

Синтез соединения 128

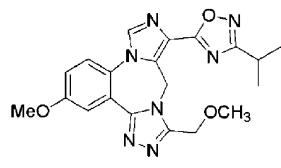


128

Соединение примера 37 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 36 выше, используя эфирное соединение 103 на последней стадии, с получением соединения примера 37 в виде коричневатого твердого вещества: MS: [M+1]=380.

Пример 38.

Синтез соединения 130

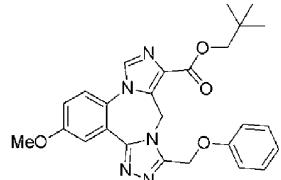


130

Соединение примера 38 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 36, исходя из эфирного соединения 103 и проводя конденсацию с изобутирамидоксимом, с получением соединения примера 38 в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1]=408.

Пример 39.

Синтез соединения 119

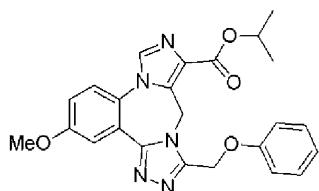


119

К карбоновой кислоте (13,9 мг, 0,0345 ммоль, полученной гидролизом эфирного предшественника 55 в LiOH), перемешиваемой в DCM (0,2 мл), добавляли неопентиловый спирт (30,4 мг, 0,345 ммоль), DMAP (4,2 мг, 0,0345 ммоль) и EDC (20 мг, 0,104 ммоль). После 5 ч перемешивания реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Хроматографическая очистка на силикагеле с использованием градиента 0-8% MeOH в EtOAc давала 11,7 мг (72%) требуемого продукта соединения 119 в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=474.

Пример 40.

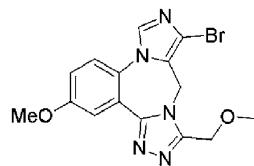
Синтез соединения 120



120

Соединение примера 40 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 39 выше, используя 2-пропиловый спирт на последней стадии, с получением соединения примера 40 в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1]=446.

Пример 41.
Синтез соединения 12

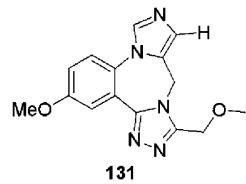


129

Соединение 103 (схема 18а) (66,1 мг, 0,179 ммоль) подвергали гидролизу в системе растворителей THF/вода/MeOH (1,8 мл суммарно, 6/5/1 соотношение) путем обработки с помощью LiOH (21,4 мг, 0,895 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли разбавленную HCl для подкисления (рН ~3) реакционной смеси. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 49,0 мг (80%) кислоты в виде коричневатого твердого вещества.

Полученную таким образом кислоту перемешивали в DMF (0,7 мл) при 0°C. Добавляли NaHCO₃ (48,1 мг, 0,572 ммоль), затем N-бромусукцинамид (96,7 мг, 0,543 ммоль). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Бромидный продукт получали колоночной хроматографией на силикагеле с градиентным элюированием 0-13% MeOH в EtOAc в виде белого твердого вещества (соединение 129). Масса: 28,6 мг (53%). MS: [M+1]=377.

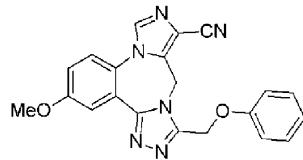
Пример 42.
Синтез соединения 131



131

Соединение 129 (22,6 мг, 0,060 ммоль) гидрировали над 10% Pd-C в EtOAc (1 мл) и MeOH (1 мл) в течение 16 ч. Фильтрация через целин и удаление растворителя давали 14,9 мг (84%) дебромированного продукта соединения 131 в виде светло-желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=298.

Пример 43.
Синтез соединения 122

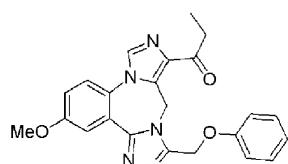


122

Феноксильный аналог (схема 18а, R₁=OPh) кислоты 66 (20,4 мг, 0,0506 ммоль) суспендировали и перемешивали в DCM (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли карбонилдиimidазол (16,4 мг, 0,101 ммоль). После 2 ч перемешивания, полученную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли по каплям аммиак (30 мкл). После 20 мин перемешивания ледяную баню удаляли и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали путем удаления DCM под вакуумом. Добавляли воду (3 мл), и осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 16,2 мг неочищенного первичного амида, который использовали без дополнительной очистки.

Первичный амид (16,2 мг, 0,0402 ммоль) обрабатывали с помощью POCl₃ (46,2 мг, 0,302 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл), охлаждали до 0°C, и осадок собирали фильтрацией с отсасыванием, промывали водой и сушили с получением 13,6 мг (88%) нитрила в виде коричневатого твердого вещества, соединения 122. MS: [M+1]=385.

Пример 44.
Синтез соединения 123



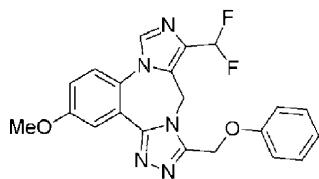
123

К кислоте 66 (15,8 мг, 0,0392 ммоль), перемешиваемой в THF (0,15 мл) и DCM (0,15 мл), добавляли N,O-диметилгидроксиламин-HCl (4,6 мг, 0,047 ммоль) и гидрат N-гидроксилбензотриазола (6,0 мг). Затем добавляли EDC (11,3 мг, 0,0588 ммоль) и триэтиламин (11,9 мг, 0,118 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом давали 14,4 мг (82%) амида Вайнреба, который использовали без дополнительной очистки.

К амиду Вайнреба (14,4 мг, 0,0323 ммоль), перемешиваемому в THF (0,3 мл), при 0°C добавляли эфират этилмагния бромида (3 М, 0,323 мл). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагировали три раза с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный кетоновый продукт, который очищали препаративной TCX, используя 8% MeOH в EtOAc. Масса: 4,6 мг (34%) соединения 123. MS: [M+1]=416.

Пример 45.

Синтез соединения 124



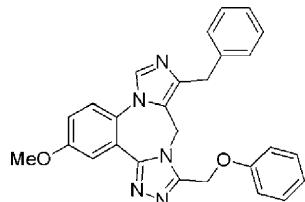
124

Описанный выше амид Вайнреба (18,0 мг, 0,0403 ммоль) обрабатывали с помощью DIBAL (1 М THF; 0,363 мл) при -78°C в течение 1 ч, затем при -78°C гасили раствором сегнетовой соли (20%) в течение ночи. Водный раствор экстрагировали три раза с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом давали 13,7 мг неочищенного альдегида, который использовали без дополнительной очистки.

Неочищенный альдегид (13,7 мг) в DCM (0,7 мл) при комнатной температуре обрабатывали с помощью Deoxo-Fluor (54,8 мг, 0,248 ммоль) в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл) в течение 20 мин, экстрагировали три раза с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя с последующей очисткой методом препаративной TCX с использованием 10% MeOH в EtOAc давали 7,5 мг (52%) требуемого дифторидного соединения 124 в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=410.

Пример 46.

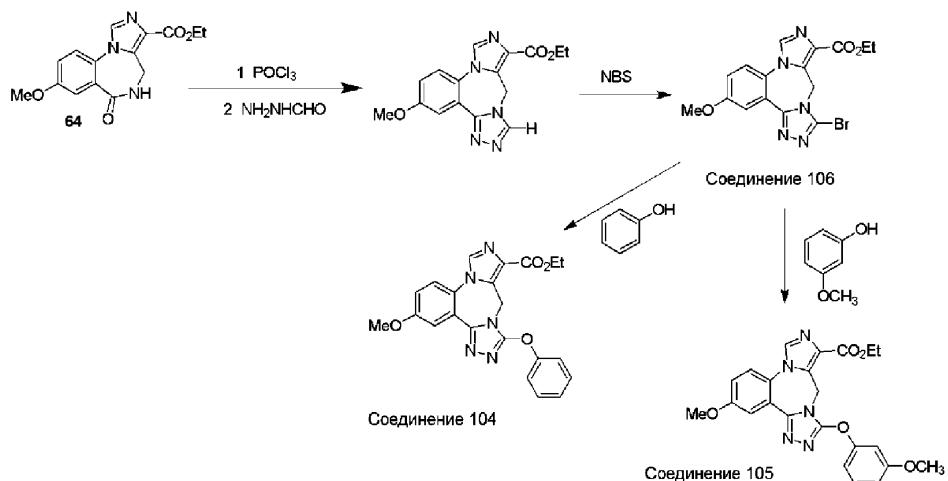
Синтез соединения 142



142

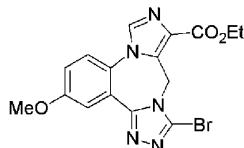
Приведенный выше амид Вайнреба (8,8 мг, 0,0197 ммоль) в THF (0,15 мл) при 0°C обрабатывали с помощью фенилмагния бромида (1 М THF; 0,54 мл) в течение 2,5 ч, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагировали два раза с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный кетон, который использовали без дополнительной очистки. Кетон в THF (0,5 мл) обрабатывали с помощью NaBH₄ (6 мг) при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагировали три раза с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный спирт, который использовали без дополнительной очистки. Полученный таким образом спирт в DCM (1,4 мл) обрабатывали триэтилсиланом (86,4 мг, 0,75 ммоль) и трифтормуксусной кислотой (171,0 мг, 1,5 ммоль) при 40°C в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом, разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный бензиловый продукт, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-12% MeOH в EtOAc в качестве элюента, 3,6 мг соединение 142 получали в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=450.

Схема 19



Пример 47.

Синтез соединения 106



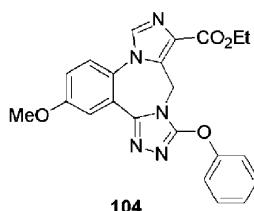
106

К лактаму 64 (185,7 мг, 0,616 ммоль) в хлорбензоле (5 мл) добавляли N,N-диметил-*p*-толуидин (333,3 мг, 2,465 ммоль) и оксихлорид фосфора (188,9 мг, 1,232 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и добавляли формилгидразид (296,0 мг, 4,93 ммоль), затем дизопропилэтиламин (238,8 мг, 1,85 ммоль). После 30 мин перемешивания при комнатной температуре, реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, охлаждали и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (15 мл), экстрагировали два раза с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный триазольный продукт, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя элюирование 0-15% MeOH в EtOAc, 35,9 мг (18%) получали в виде коричневатого твердого вещества. MS: [M+1]=326.

Полученный выше триазол в DCM (1 мл) обрабатывали N-бромусукцинидом (37,6 мг, 0,21 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры и проводили реакцию при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли реакционную смесь с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный бромид, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя gradient 0-10% MeOH в EtOAc; 22,9 мг (51%) соединения 106 получали в виде желтовато-белого твердого вещества. [MS]: 406.

Пример 48.

Синтез соединения 104

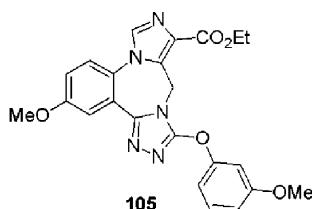


104

В микроволновый реактор загружали фенол (20,3 мг, 0,216 ммоль), бромид из примера 47 (29,1 мг, 0,0719 ммоль), Cs₂CO₃ (117,0 мг, 0,360 ммоль), диэтил 1,3-ацетондикарбоксилат

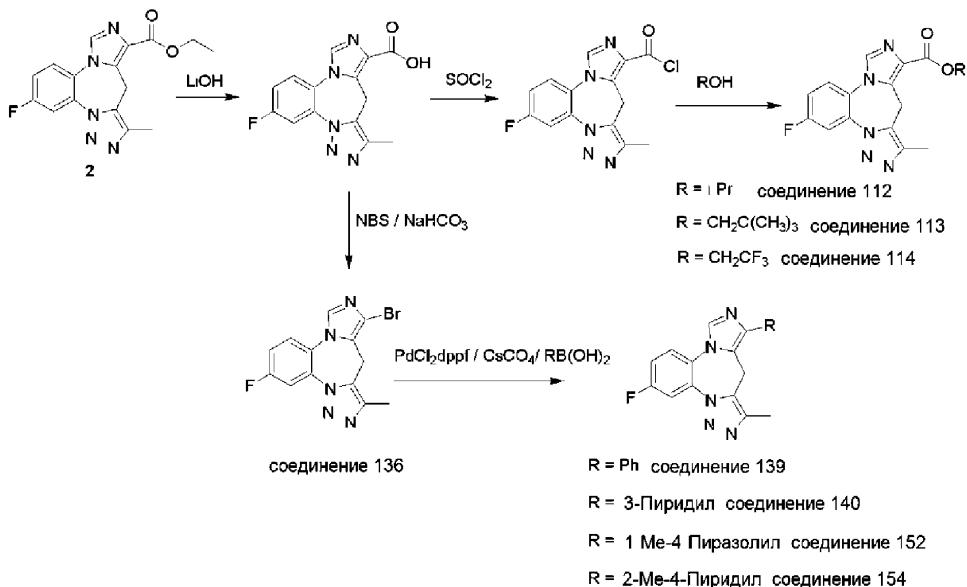
(14,5 мг, 0,0719 ммоль) и DMF (0,5 мл). Реактор продували газообразным азотом. Добавляли CuI (6,8 мг, 0,036 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем нагревали при 140°C при микроволновом облучении в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, водный слой отделяли и экстрагировали два раза с помощью EtOAc, объединенный органический раствор промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный эфирный продукт, который очищали препаративной ТСХ, используя 5% MeOH в DCM; 6,6 мг соединения 104 получали в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=418.

Пример 49.
Синтез соединения 105

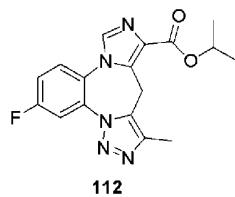


Соединение примера 49 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 48 выше, используя 3-метоксифенол вместо фенола, с получением соединения примера 49 в виде желтоватого пенообразного твердого вещества: MS: $[M+1]=448$.

Схема 20



Пример 50.
Синтез соединения 112



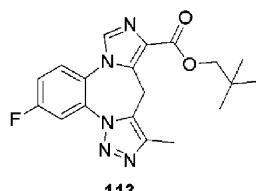
К раствору соединения 2 (160 мг, 0,49 ммоль) в THF (6 мл), воде (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (59 мг, 2,45 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали, и неочищенный материал подкисляли с помощью 1N HCl до pH 3-4. Образование твердого вещества не наблюдалось. Добавляли EtOAc, и органическую фазу экстрагировали (3×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали 112 мг (77% выход) требуемого продукта карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества MS: $[M+1]=300$.

К суспензии кислоты (30 мг, 0,1 ммоль) в дихлорэтане (0,2 мл) добавляли тионилхлорид (0,4 мл, 5 ммоль) и DMF (20 мкл). Полученный раствор нагревали при 70°C в течение 1 ч. Добавляли еще 0,2 мл тионилхлорида, и раствор нагревали в течение еще 30 мин. Растворитель удаляли. Неочищенный материал сушили под вакуумом.

Неочищенный хлорангидрид кислоты (0,1 ммоль) суспендировали в изопропаноле и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали хроматографией (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая 10% MeOH в DCM) с получением 8,6 мг (25% выход) продукта соединения 112 $[M+1]=342$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,90 (1H, д, $J=9$ Гц), 7,79 (1H, уш.), 7,63 (1H, уш.), 7,36 (1H, уш.), 3,48 (1H, м), 2,45 (3H, с), 1,43 (6H, д, $J=6,5$ Гц).

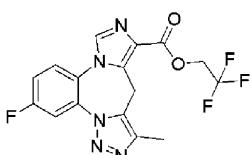
Пример 51.
Синтез соединения 113



Полученный выше неочищенный хлорангидрид кислоты (0,066 ммоль) супензировали в дихлорэтане (1 мл) и добавляли 2,2-диметил-1-пропанол (300 мг, 3,4 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Образование продукта не происходило. К упомянутому выше раствору добавляли DMAP (5 мг, 0,004 ммоль) и DCC (15 мг, 0,073 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной ТСХ (элюирующая система: 75% EtOAc в гексанах) с получением 7,2 мг (30% выход) продукта соединение 113. MS: [M+1]=370.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,91 (1H, дд, J=3,9 Гц), 7,79 (1H, с), 7,61 (1H, дд, J=4,5, 9 Гц), 7,35 (1H, м), 4,11 (2H, с), 2,44 (3H, с), 1,07 (9H, с).

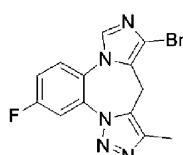
Пример 52.
Синтез соединения 114



Полученный выше неочищенный хлорангидрид кислоты (0,066 ммоль) супензировали в дихлорэтане (1 мл) и добавляли 2,2,2-трифторэтанол (0,1 мл, 1,4 ммоль), затем триэтиламин (0,6 мл, 4,3 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали хроматографией (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая с помощью EtOAc), затем очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: 70% EtOAc в гексанах) с получением 8,1 мг (32% выход) продукта соединения 114 [M+1]=382.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,91 (1H, дд, J=3,5, 9,5 Гц), 7,83 (1H, с), 7,63 (1H, дд, J=4,5, 9,5 Гц), 7,35 (1H, м), 4,77 (2H, м), 2,43 (3H, с).

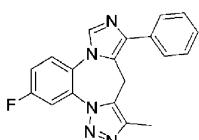
Пример 53.
Синтез соединения 136



К раствору полученной в примере 50 кислоты (100 мг, 0,33 ммоль) в DMF (1,5 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли NaHCO₃ (111 мг, 1,32 ммоль), затем NBS (117 мг, 0,66 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (5X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2x) и сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая с помощью EtOAc) давала 93 мг (85% выход) продукта соединения 136. [M+1]=334.

¹H ЯМР (CDCl₃) dd 7,87 (1H, дд, J=2,5, 8,5 Гц), 7,72 (1H, с), 7,56 (1H, дд, J=6, 10 Гц), 7,33 (1H, м), 2,44 (3H, с).

Пример 54.
Синтез соединения 139



Общая методика проведения реакции сочетания: к раствору соединения 136 (20 мг, 0,061 ммоль) в дегазированном DME (0,9 мл) и воде (0,1 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (11 мг, 0,092 ммоль),

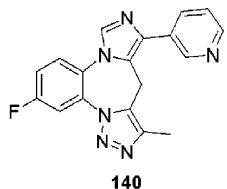
карбонат цезия (80 мг, 0,24 ммоль) и PdCl_2dppf (5 мг, 0,066 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2×) и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт, который очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: 3% MeOH в EtOAc).

Соединение 139 получали, используя фенилбороновую кислоту. Получали 10,8 мг (54% выход) продукта. MS: $[\text{M}+1]=332$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,87 (1H, дд, $J=3,5, 9,5$ Гц), 7,85 (1H, с), 7,63 (3H, м), 7,50 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 7,35 (2H, м), 2,41 (3H, с).

Пример 55.

Синтез соединения 140

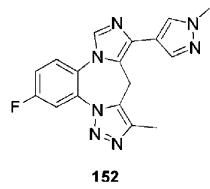


Аналогично получали соединение 140, используя 3-пиридинбороновую кислоту. Получали 8,9 мг (27% выход) продукта. MS: $[\text{M}+1]=333$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,86 (1H, с), 8,63 (1H, д, $J=5$ Гц), 8,01 (1H, м), 7,90 (2H, м), 7,64 (1H, дд, $J=5,5, 9$ Гц), 7,44 (1H, м), 7,36 (1H, м), 2,39 (3H, с).

Пример 56.

Синтез соединения 152

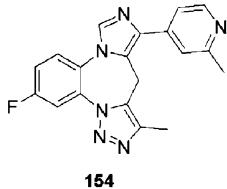


Соединение 152 получали, используя 1-метилпиразол-4-бороновую кислоту· HCl . Получали 12,5 мг (63% выход) продукта. MS: $[\text{M}+1]=336$.

^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{+MeOD}_4$) δ 9,04 (1H, уш.), 7,99 (1H, уш.), 7,75 (2H, м), 7,41 (2H, м), 3,95 (3H, с), 2,32 (3H, с).

Пример 57.

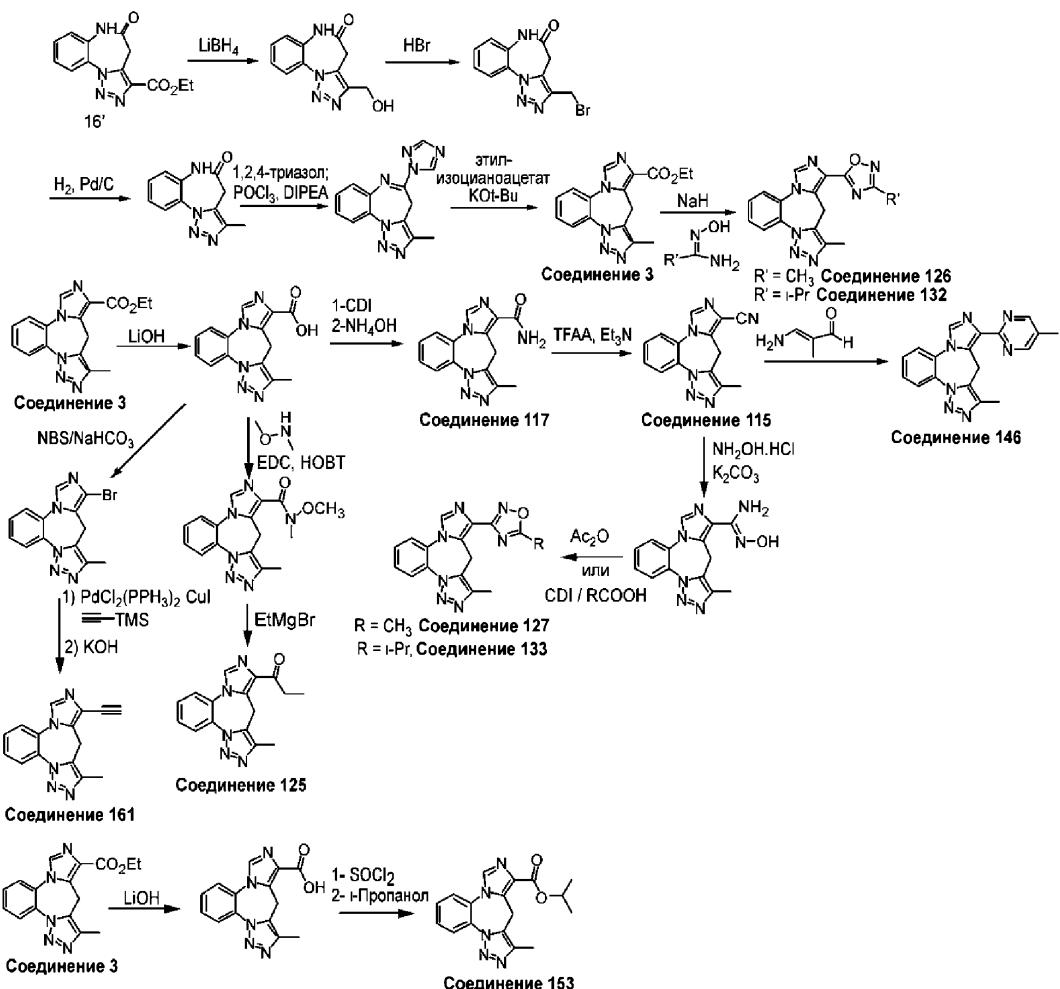
Синтез соединения 154



Соединение 154 получали, используя пинаколовый эфир 2-метилпиридин-4-бороновой кислоты. Получали 7,1 мг (34% выход) продукта. MS: $[\text{M}+1]=347$.

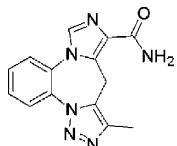
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,6 (1H, д, $J=6$ Гц), 7,89 (1H, дд, $J=3,5, 8,5$ Гц), 7,87 (1H, с), 7,64 (1H, дд, $J=5,5, 9$ Гц), 7,48 (1H, с), 7,36 (2H, м), 2,64 (3H, с), 2,41 (3H, с).

Схема 21



Пример 58.

Синтез соединения 117



117

В круглодонной колбе объемом 100 мл, эфир лактама 16' (2 г, 7,35 ммоль, который получали таким же образом, как соединение 16, описанное на схеме 11) растворяли в 60 мл безводного THF. Раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Медленно добавляли LiBH4 (2 М в THF, 4 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Медленно добавляли еще LiBH4 (2 М в THF, 2 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч. К реакционной смеси добавляли смесь EtOAc/EtOH (20 мл/20 мл) и концентрировали. Остаток помещали в MeOH и добавляли силикагель. Затем испаряли летучие растворители, твердое вещество загружали в колонку RediSep с 40 г силикагеля. Требуемый продукт элюировали с помощью смеси 5:1 по объему CH2Cl2/MeOH. Спирт получали в виде белого твердого вещества (1,14 г, 67% выход). MS: [M+1]=231.

Спирт (1,14 г, 4,96 ммоль) суспендировали в 16 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали на ледяной бане и разбавляли с помощью EtOAc. Можно было заметить образование белого твердого вещества. Медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO3. Для солюбилизации твердого вещества использовали большое количество EtOAc и MeOH. Органическую фазу экстрагировали (3×), и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO4. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: [M+1]=293.

К раствору производного алкилбромида (4,96 ммоль) в EtOAc (50 мл), MeOH (200 мл) и THF (50 мл) добавляли влажный 10% Pd/C (250 мг), и полученную супензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 дней. Супензию фильтровали через целик и полученный раствор концентрировали и совместно испаряли с толуолом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

нительной очистки.

К раствору 1,2,4-триазола (2,7 г, 39,7 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (7,6 мл, 43,6 ммоль). После того, как растворялся весь триазол, добавляли POCl_3 (1,11 мл, 11,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Раствор переносили в колбу, содержащую лактам (4,96 ммоль). Полученный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Вязкую смесь охлаждали на ледяной бане, и растворитель испаряли. Разбавляли с помощью EtOAc и добавляли воду. Экстрагировали пять раз с помощью EtOAc . Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт, который непосредственно использовали на следующей стадии. MS: $[\text{M}+1]=266$.

Раствор KOtBu (1,11 г, 9,92 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этилизоцианоацетат (1,2 мл, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали в диапазоне температур от -60 до -40°C в течение 1 ч. Медленно добавляли упомянутое выше промежуточное соединение 1,2,4-триазола со стадии 4 (4,96 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь подогревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали три раза с помощью EtOAc . Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×) и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 24 г силикагеля, элюируемая с помощью 70% EtOAc в гексанах) давала 296 мг (20% выход за 4 стадии) продукта. MS: $[\text{M}+1]=310$.

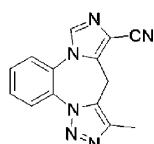
К раствору эфирного производного (260 мг, 0,84 ммоль) в THF (6 мл), воде (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (117 мг, 4,85 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали, и неочищенный материал подкисляли с помощью 1N HCl до pH 3-4. Твердое вещество собирали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

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

^1H ЯМР (MeOD_4) δ 8,1 (1H, с), 7,9 (1H, с), 7,73 (3H, м), 7,07 (2H, с), 2,40 (3H, с).

Пример 59.

Синтез соединения 115



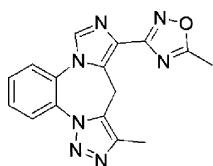
115

К суспензии соединения 117 (8 мг, 0,029 ммоль) и триэтиламина (8 мкл; 0,058 ммоль) в THF (1 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (8 мкл; 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Метод LCMS указывал, что степень превращения составляла только 30%. Добавляли еще трифторуксусного ангидрида (30 мкл) и триэтиламина (30 мкл). Раствор становился прозрачным, и его перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH . Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препаративной TCX (элюирующая система: 70% EtOAc в гексанах) с получением 6,6 мг (83%) соединения 115. MS: $[\text{M}+1]=263$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,17 (1H, д, $J=7$ Гц), 7,88 (1H, с), 7,67 (3H, м), 2,46 (3H, с).

Пример 60.

Синтез соединения 127



127

К суспензии соединения 115 (16 мг, 0,06 ммоль) в EtOH (0,8 мл) и воде (0,2 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (6 мг, 0,09 ммоль) и карбонат калия (12 мг, 0,09 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали 12,2 мг (67% выход) требуемого продукта. MS: $[\text{M}+1]=296$.

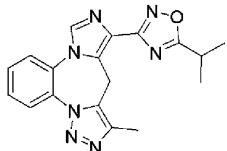
Суспензию оксима (10 мг, 0,034 ммоль) в уксусном ангидриде (0,5 мл) нагревали при 110°C в тече-

ние 1 ч. Затем раствор нагревали при 130°C в течение 1 ч. И наконец, температуру повышали до 140°C и нагревали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и к реакционной смеси добавляли EtOH (1 мл), и реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 80°C. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: EtOAc) с получением 6,1 мг (56% выход) требуемого продукта соединение 127. MS: $[M+1]=320$.

¹H NMR (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.92 (1H, c), 7.65 (3H, m), 2.68 (3H, c), 2.46 (3H, c).

Пример 61.

Синтез соединения 133



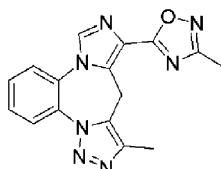
133

К раствору изомасляной кислоты (19 мкл, 0,2 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (10 мг, 0,062 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор переносили в колбу, содержащую описанное выше производное оксима (12 мг, 0,041 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Метод LCMS указывал, что реакция не прошла до конца. Получали еще порцию реагента (изомасляную кислоту и CDI) и добавляли ее в реакционную смесь, которую нагревали при 70°C в течение еще одного часа. Метод LCMS указывал, что весь исходный материал прореагировал. Растворитель испаряли и неочищенный материал сuspendировали в изомасляной кислоте (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: 70% EtOAc в гексанах) с получением 6,7 мг (71%) требуемого продукта соединения 133. MS: [M+1]=348.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,16 (1H, m), 7,92 (1H, c), 7,65 (3H, m), 3,32 (1H, m), 2,46 (3H, c), 1,5 (6H, d, J=7 Гц).

Пример 62.

Синтез соединения 126



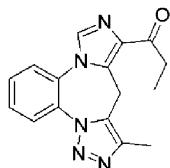
126

Ацетамидоксим перед использованием подвергали три раза азеотропной перегонке с толуолом. К суспензии ацетамидоксима (24 мг, 0,32 ммоль) в THF (1 мл) добавляли NaH 60% в виде дисперсии в масле (13 мг, 0,32 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли соединение 3 (50 мг, 0,16 ммоль). Колбу, содержащую эфир, споласкивали с помощью DMF (1 мл), который добавляли к реакционной смеси. Полученную коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч. Суспензию гасили водой, и раствор выдерживали в холодильнике в течение ночи. Твердое вещество собирали несколькими фильтрациями с получением 16 мг (31% выход) продукта соединения 126. MS: [M+1]=320.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (1H, m), 7.94 (1H, c), 7.67 (3H, m), 2.51 (3H, c), 2.46 (3H, c).

Пример 63.

Синтез соединения 125



125

К суспензии карбоновой кислоты, полученной из соединения 3 (30 мг, 0,11 ммоль), N,O-диметилгидрохлорида гидроксиламина (13 мг, 0,13 ммоль), гидрата 1-гидрокси-бензотриазола (17 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламина (46 мкл, 0,33 ммоль) в THF (0,3 мл) и DCM (0,3 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (32 мг, 0,17 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Фильтрация и концентрирование давали 31,2 мг (88% выход) оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS:

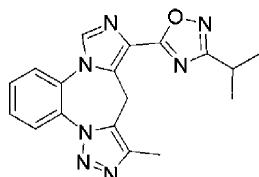
[M+1]=325.

К раствору упомянутого выше производного амида Вайнреба (31,2 мг, 0,093 ммоль) в THF (0,5 мл), охлажденного при -78°C, добавляли 3 М раствор этилмагния бромида (0,31 мл, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре ниже -10°C в течение 60 мин. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая с помощью 80% EtOAc в гексанах) давала 11,1 мг (41% выход) продукта соединения 125. MS: [M+1]=294.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,15 (1H, м), 7,76 (1H, с), 7,65 (3H, м), 3,08 (2H, кв, J=7 Гц), 2,44 (3H, с), 1,22 (3H, т, J=7 Гц).

Пример 64.

Синтез соединения 132



132

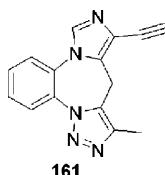
К раствору изобутиронитрила (2,6 мл, 29 ммоль) в EtOH (30 мл) и воде (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,01 г, 29 ммоль) и карбонат калия (4 г, 29 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток совместно испаряли с толуолом. Неочищенный материал промывали с помощью EtOH и фильтровали для удаления хлорида натрия. Фильтрат испаряли, совместно испаряли несколько раз с толуолом и сушили под вакуумом с получением 2 г (69%) N-гидроксибутирамидина.

К суспензии N-гидроксибутирамидина (47 мг, 0,46 ммоль) в THF (1 мл) добавляли NaH 60% в виде дисперсии в масле (18 мг, 0,46 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли соединение 3 (47 мг, 0,15 ммоль) в THF (1 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч. Через 1 ч достигалась только 50% конверсия. Еще через 1 ч ничего не изменялось. Получали дополнительное количество описанного выше реагента (N-гидроксибутирамидина и NaH) и добавляли в реакционную смесь, которую нагревали в течение еще 40 мин. После этого, метод LCMS показывал, что реакция прошла полностью. Суспензию гасили водой. Добавляли некоторое количество MeOH для достижения полного растворения, и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×) и сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая с помощью EtOAc) давала 20 мг (38% выход) продукта соединение 132. MS: [M+1]=348.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,18 (1H, д, J=8 Гц), 7,93 (1H, с), 7,69 (3H, м), 3,22 (1H, м), 2,46 (3H, с), 1,43 (6H, д, J=9,5 Гц).

Пример 65.

Синтез соединения 161



161

К раствору кислоты, полученной из соединения 3 (90 мг, 0,32 ммоль) в DMF (2 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли NaHCO₃ (108 мг, 1,28 ммоль), затем NBS (114 мг, 0,64 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2×) и сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая с помощью EtOAc) давала 54 мг (53% выход) продукта. MS: [M+1]=316.

К раствору бромидного производного (30 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (1 мл) и триэтиламине (1 мл) добавляли TMS-ацетилен (71 мкл, 0,5 ммоль), CuI (2 мг, 0,01 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (7 мг, 0,01 ммоль). Раствор нагревали при 110°C в течение 6 ч. Добавляли еще Pd катализатор (7 мг) и TMS-ацетилен (0,2 мл), и реакционную смесь нагревали в течение еще 12 ч. После этого метод LCMS показывал, что степень конверсии составляет приблизительно 80%. Добавляли еще Pd катализатора (7 мг) и TMS-ацетилена (0,2 мл), и реакционную смесь нагревали в течение еще 12 ч. Метод LCMS показывал полную конверсию. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединен-

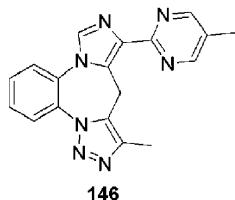
ные экстракты промывали солевым раствором (2×) и сушили над $MgSO_4$. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая с помощью 70% EtOAc в гексанах) давала 23 мг (69% выход) продукта. MS: $[M+1]=334$.

К раствору производного алкина (23 мг, 0,069 ммоль) в MeOH (0,6 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли KOH (4 мг, 0,076 ммоль) при 0°C. Раствор подогревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2×) и сушили над $MgSO_4$. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт, который очищали препаративной TCX (элюирующая система: 80% EtOAc в гексанах) с получением 8,1 мг (45% выход) продукта соединения 161. MS: $[M+1]=262$.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, м), 7,76 (1H, с), 7,62 (3H, м), 4,09 (2H, уш.), 3,28 (1H, с), 2,44 (3H, с).

Пример 66.

Синтез соединения 146

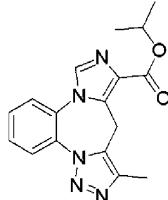


К раствору 3-амино-2-метилакролеина (65 мг, 0,76 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли NaN 60% в виде дисперсии в масле (30 мг, 0,76 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли соединение 115 (50 мг, 0,19 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение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

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,66 (2H, с), 8,15 (1H, м), 7,89 (1H, с), 7,65 (3H, м), 2,44 (3H, с), 2,36 (3H, с).

Пример 67.

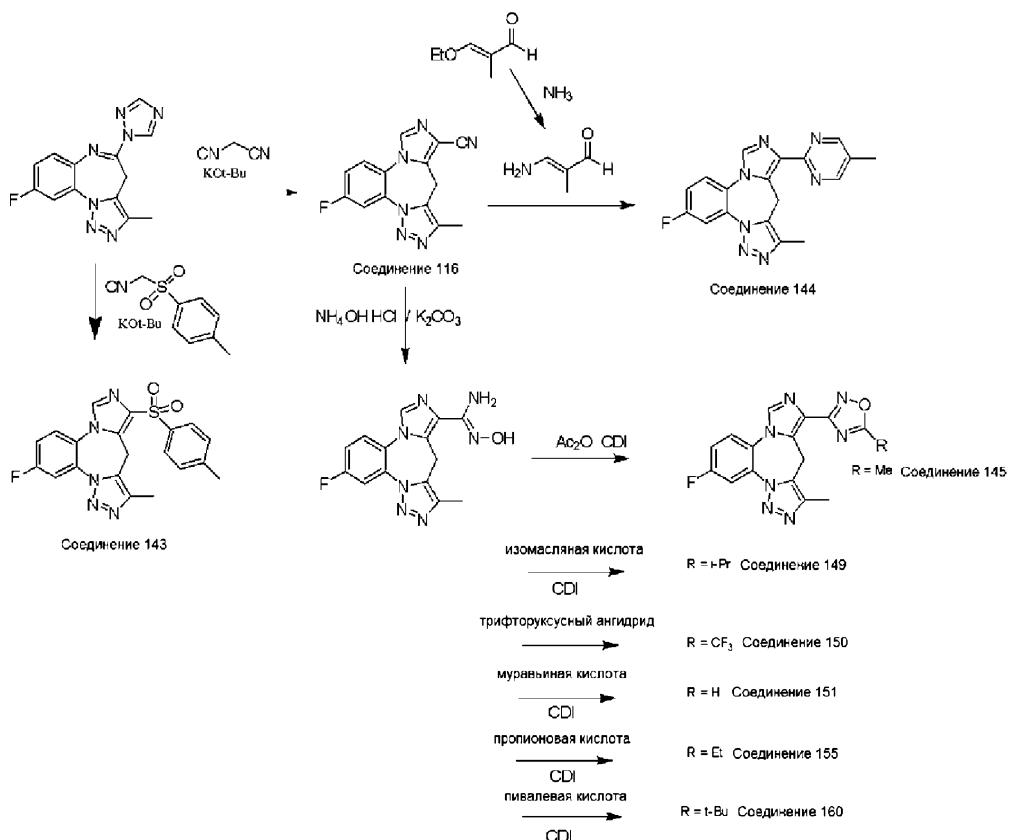
Синтез соединения 153



К суспензии кислоты, полученной из соединения 3 (30 мг, 0,11 ммоль), в дихлорэтане (0,2 мл) добавляли тионилхлорид (1 мл; 13,8 ммоль) и DMF (20 мкл). Полученный раствор нагревали при 70°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли. Неочищенный материал сушили под вакуумом. Неочищенный материал суспендировали в изопропаноле (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель испаряли, совместно испаряли с метанолом, и неочищенный материал очищали препаративной TCX (элюирующая система: EtOAc) с получением 7,2 мг (21% выход) продукта соединения 153. MS: $[M+1]=324$.

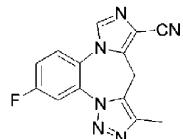
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,15 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,81 (1H, с), 7,64 (3H, м), 5,32 (1H, кв, $J=7$ Гц), 2,45 (3H, с), 1,43 (6H, д, $J=7$ Гц).

Схема 22



Пример 68.

Синтез соединения 116



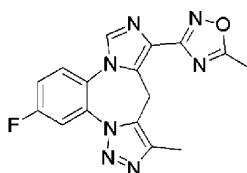
116

Кроме того, также проводили альтернативный синтез производных нитрилзамещенного имидазола. В качестве примера, получали соединение 116 из иминопроизводного, как показано на схеме 22. Раствор изоцианоацетонитрила (206 мг, 3,12 ммоль) в DMF (7 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Добавляли KOTBu (320 мг, 2,85 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Медленно добавляли при -50°C иминопроизводное (350 мг, 1,24 ммоль) (полученное таким же образом, как иминопроизводное на приведенной выше схеме 21). Смесь подогревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH4Cl и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×) и сушили над MgSO4. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 12 г силикагеля, элюируемая с помощью 70% EtOAc в гексанах) давала 230 мг (70% выход) продукта соединения 116. MS: [M+1]=281.

1H ЯМР (CDCl3) δ 7,92 (1H, дд, J=3, 8,5 Гц), 7,81 (1H, с), 7,61 (1H, дд, J=4,5, 9 Гц), 7,38 (1H, м), 2,47 (3H, с).

Пример 69.

Синтез соединения 145



145

К суспензии цианидного производного соединения 116 (50 мг, 0,18 ммоль) в EtOH (1,6 мл) и воде (0,4 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (17 мг, 0,24 ммоль) и карбонат калия (28 мг, 0,2 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердый осадок собирали фильтрацией с получением 37,8 мг (68% выход) требуемого продукта аминооксима,

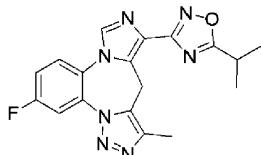
[M+1]=314.

Суспензию амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) в уксусном ангидриде (0,5 мл) нагревали при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, и к реакционной смеси добавляли EtOH (1 мл) и нагревали в течение 16 ч при 80°C. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: EtOAc) с получением 6,6 мг (61% выход) требуемого продукта соединения 145. MS: [M+1]=338.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,91 (1H, дд, J=3,5, 8,5 Гц), 7,89 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J=5,5, 10 Гц), 7,35 (1H, м), 2,69 (3H, с), 2,45 (3H, с).

Пример 70.

Синтез соединения 149



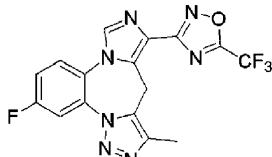
149

К раствору изомасляной кислоты (30 мкл, 0,32 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (16 мг, 0,096 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли упомянутое выше производное амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 45 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал суспендировали в изомасляной кислоте (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 3 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексанах) с получением 10,6 мг (91%) требуемого продукта соединения 149. MS: [M+1]=366.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,90 (1H, дд, J=3,5, 9 Гц), 7,89 (1H, с), 7,66 (1H, дд, J=4,5, 8,5 Гц), 7,36 (1H, м), 3,32 (1H, кв, J=6,5 Гц), 2,46 (3H, с), 1,49 (6H, д, J=8 Гц).

Пример 71.

Синтез соединения 150



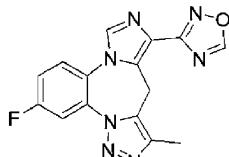
150

Супензию упомянутого выше амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) в трифторуксусном ангидриде (0,5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексанах) с получением 11,8 мг (94%) требуемого продукта соединения 150. MS: $[M+1]=392$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.92 (2H, м), 7.69 (1H, дд, $J=5.5, 9.5$ Гц), 7.39 (1H, м), 2.45 (3H, с).

Пример 72.

Пример 22.

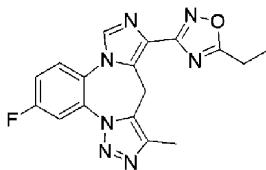


151

К раствору муравьиной кислоты (12 мкл, 0,32 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (16 мг, 0,096 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли упомянутое выше производное амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 45 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал супензировали в муравьиной кислоте (1 мл) и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препаративной ТСХ (элюирующая система: 80% EtOAc в гексанах) с получением 2,1 мг (20%) требуемого продукта соединения 151. MS: [M+1]=324.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,83 (1H, c), 7,92 (1H, dd, J=3,5, 8 Гц), 7,91 (1H, c), 7,65 (1H, dd, J=4,5, 9 Гц), 7,37 (1H, m), 2,45 (3H, c).

Пример 73.
Синтез соединения 155



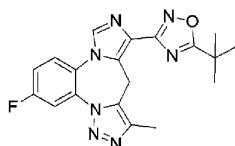
155

К раствору пропионовой кислоты (22 мкл, 0,29 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (14 мг, 0,087 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли упомянутое выше амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) в THF (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 90 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал суспензировали в пропионовой кислоте (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препараторной TCX (элюирующая система: 80% EtOAc в гексанах) с получением 9,4 мг (94%) требуемого продукта соединения 155. MS: [M+1]=352.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,91 (1H, дд, J=2, 8,5 Гц), 7,88 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J=6, 9,5 Гц), 7,36 (1H, м), 3,01 (2H, кв, J=8,5 Гц), 2,46 (3H, с), 1,48 (3H, т, J=8,5 Гц).

Пример 74.

Синтез соединения 160



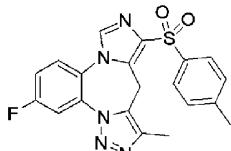
160

К раствору триметилуксусной кислоты (30 мг, 0,29 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (14 мг, 0,087 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли упомянутое выше производное амидоксима (10 мг, 0,032 ммоль) в THF (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 90 мин. Растворитель испаряли и неочищенный материал суспензировали в уксусной кислоте (1 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали препартивной TCX (элюирующая система: 80% EtOAc в гексанах) с получением 7,4 мг (67%) требуемого продукта соединения 160. MS: [M+1]=380.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,90 (1H, дд, J=2,7, 9 Гц), 7,88 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J=4,5, 9 Гц), 7,35 (1H, м), 2,47 (3H, с), 1,53 (9H, с).

Пример 75.

Пример 7.3.



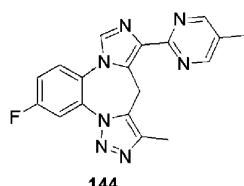
142

143

Раствор KOTBu (40 мг, 0,36 ммоль) в DMF (3 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Добавляли п-толуолсульфонилметилизоцианид (76 мг, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли имино-производное из схемы 22 (50 мг, 0,18 ммоль), и смесь подогревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и экстрагировали пять раз с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3X) и сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 4 г силикагеля, элюируемая с помощью 70% EtOAc в гексанах) и затем препаративная TCX (элюирующая система: 30% EtOAc в DCM) давали 22,2 мг (30% выход) белого твердого соединения 143. MS: [M+1]=410.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,91 (2H, д, J=8 Гц), 7,87 (1H, дд, J=2,5, 8,5 Гц), 7,74 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J=5,5, 9 Гц), 7,34 (3H, м), 2,50 (3H, с), 2,42 (3H, с).

Пример 76.
Синтез соединения 144

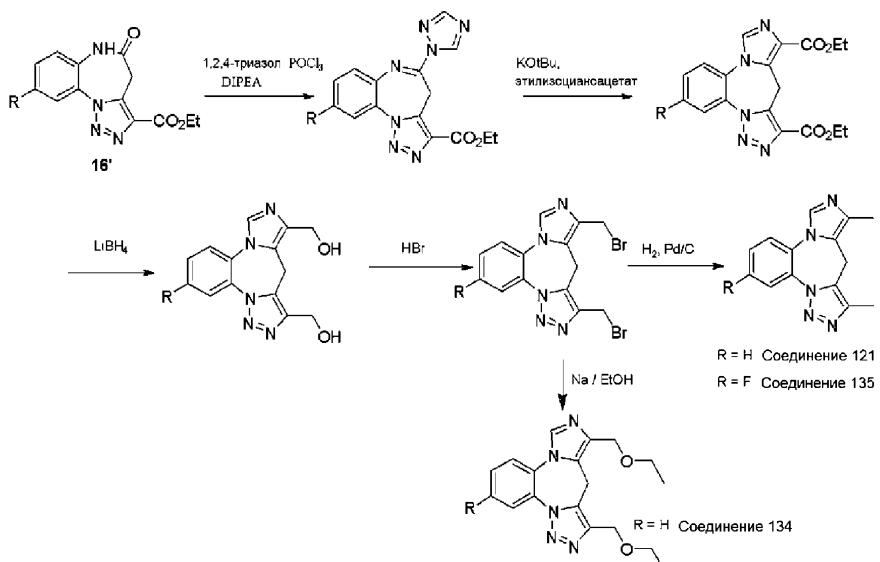


К 3-этоксиметакролеину (100 мг, 0,88 ммоль) добавляли 7 N аммиак в метаноле (1,3 мл, 8,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель испаряли, и неочищенное желтое твердое вещество, соответствующее 3-амино-2-метилакролеину, использовали на следующей стадии без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

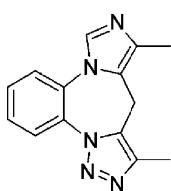
К раствору 3-амино-2-метилакролеина (7 мг, 0,087 ммоль) в безводном THF (1 мл) добавляли NaN_{60%} в виде дисперсии в масле (6 мг, 0,16 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли цианидное производное (22 мг, 0,079 ммоль) в THF (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. Готовили, как описано выше, новую порцию реагентов с 3-амино-2-метилакролеина (20 мг) и NaN_{60%} (20 мг) в THF (1 мл) и добавляли в реакционную смесь, которую нагревали при 65°C в течение еще одного часа. Метод LCMS указывал на полное завершение реакции. Реакционную смесь гасили метанолом. Растворитель испаряли. Неочищенный материал суспендировали в воде, и твердое вещество собирали фильтрацией с получением 5,2 мг (19% выход) светло-красного твердого соединения 144. MS: [M+1]=348.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,67 (2H, с), 7,90 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,85 (1H, с), 7,65 (1H, дд, J=4,5, 9 Гц), 7,34 (1H, м), 2,44 (3H, с), 2,36 (3H, с).

Схема 23



Пример 77.
Синтез соединения 121



К раствору 1,2,4-триазола (2,03 г, 29,4 ммоль) в безводном CH₃CN (20 мл) при 0°C добавляли i-Pr₂NEt (5,6 мл, 32,4 ммоль). После полного растворения триазола, добавляли POCl₃ (0,82 мл, 8,8 ммоль) и соединение 16' (1 г, 3,68 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане, разбавляли с помощью EtOAc и добавляли воду. Экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали 1,05 г (88% выход) оранжевого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. MS: [M+1]=324.

Раствор KOtBu (696 мг, 6,2 ммоль) в DMF (15 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этилизоцианоацетат (0,75 мл, 6,8 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. До-

бавляли упомянутый выше неочищенный продукт со стадии 1 (1 г, 3,1 ммоль), и смесь подогревали до комнатной температуры в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали восемь раз с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3X) и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 24 г силикагеля, элюируемая с помощью 70% EtOAc в гексанах) давала 950 мг (83% выход) продукта. MS: $[\text{M}+1]=368$.

К раствору диэфира (200 мг, 0,54 ммоль) в безводном THF (4 мл), перемешиваемому при комнатной температуре, в атмосфере азота добавляли LiBH_4 (2 М в THF, 0,66 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли смесь EtOAc/EtOH (3 мл/3 мл) и концентрировали. Остаток переносили в MeOH и добавляли силикагель. Затем испаряли летучие растворители, твердое вещество загружали в колонку RediSep с 4 г силикагеля. Требуемый продукт элюировали смесью 10:1 по объему $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Получали диол в виде твердого вещества (60 мг, 39% выход). MS: $[\text{M}+1]=284$.

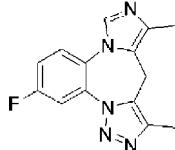
Диол (60 мг, 0,21 ммоль) супензировали в 5 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали на ледяной бане и разбавляли с помощью EtOAc. Медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: $[\text{M}+1]=408$.

К раствору производного диалкилбромида (0,21 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли влажный 10% Pd/C (катализическое количество), и полученную супензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 60 ч. Супензию фильтровали через целик и полученный раствор концентрировали. Неочищенный продукт очищали несколькими preparативными TCX (элюирующая система: 3% MeOH в EtOAc) с получением 6,2 мг (12% выход за 2 стадии) требуемого продукта соединения 121. MS: $[\text{M}+1]=252$.

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

Пример 78.

Синтез соединения 135



135

Соединение 135 синтезировали аналогично соединению 121 следующим образом. К раствору 1,2,4-триазола (952 мг, 13,8 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2,6 мл, 15,2 ммоль). После полного растворения триазола, добавляли POCl_3 (0,45 мл, 4,8 ммоль) и эфир лактама (1 г, 3,45 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане, разбавляли с помощью EtOAc и добавляли воду. Экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали 1,03 г (87% выход) оранжевого твердого вещества, который непосредственно использовали на следующей стадии. MS: $[\text{M}+1]=342$.

Раствор KOtBu (658 мг, 5,9 ммоль) в DMF (15 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этилизоцианоацетат (0,71 мл, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли упомянутый выше неочищенный продукт со стадии 1 (1 г, 2,9 ммоль), и смесь подогревали до комнатной температуры в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали восемь раз с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3X) и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 24 г силикагеля, элюируемая с помощью 70% EtOAc в гексанах) давала 1,02 г (90% выход) продукта. MS: $[\text{M}+1]=386$.

К раствору диэфира (600 мг, 1,56 ммоль) в безводном THF (8 мл), перемешиваемому при комнатной температуре, в атмосфере азота добавляли LiBH_4 (2 М в THF, 3,1 мл, 6,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли смесь EtOAc/EtOH (10 мл/10 мл) и концентрировали. Остаток переносили в MeOH и добавляли силикагель. Затем испаряли летучие растворители, твердое вещество загружали в колонку RediSep с 12 г силикагеля. Требуемый продукт элюировали смесью 10:1 по объему $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Получали диол в виде твердого вещества (187 мг, 40% выход). MS: $[\text{M}+1]=302$.

Диол (80 мг, 0,27 ммоль) супензировали в 7 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 48 ч. Раствор охлаждали на ледяной бане и разбавляли с помощью EtOAc. Медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Раствор экстрагировали (3x) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 . Фильтрация, концентрирование и совместное испарение

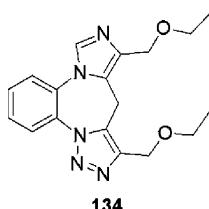
с толуолом давали 100 мг (88% выход) бежевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: [M+1]=426.

К раствору производного диалкилбромида (70 мг, 0,16 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (катализическое количество), и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Суспензию фильтровали через целик и полученный раствор концентрировали. Неочищенный продукт очищали несколькими preparативными ТСХ (элюирующая система 1: 75% EtOAc в гексанах; элюирующая система 2: 5% MeOH в EtOAc; элюирующая система 3: EtOAc) с получением 4,1 мг (10% выход) требуемого продукта соединения 135. MS: [M+1]=270.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,84 (1H, дд, J=2,5, 9 Гц), 7,70 (1H, с), 7,54 (1H, дд, J=5, 8 Гц), 7,30 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,28 (3H, с).

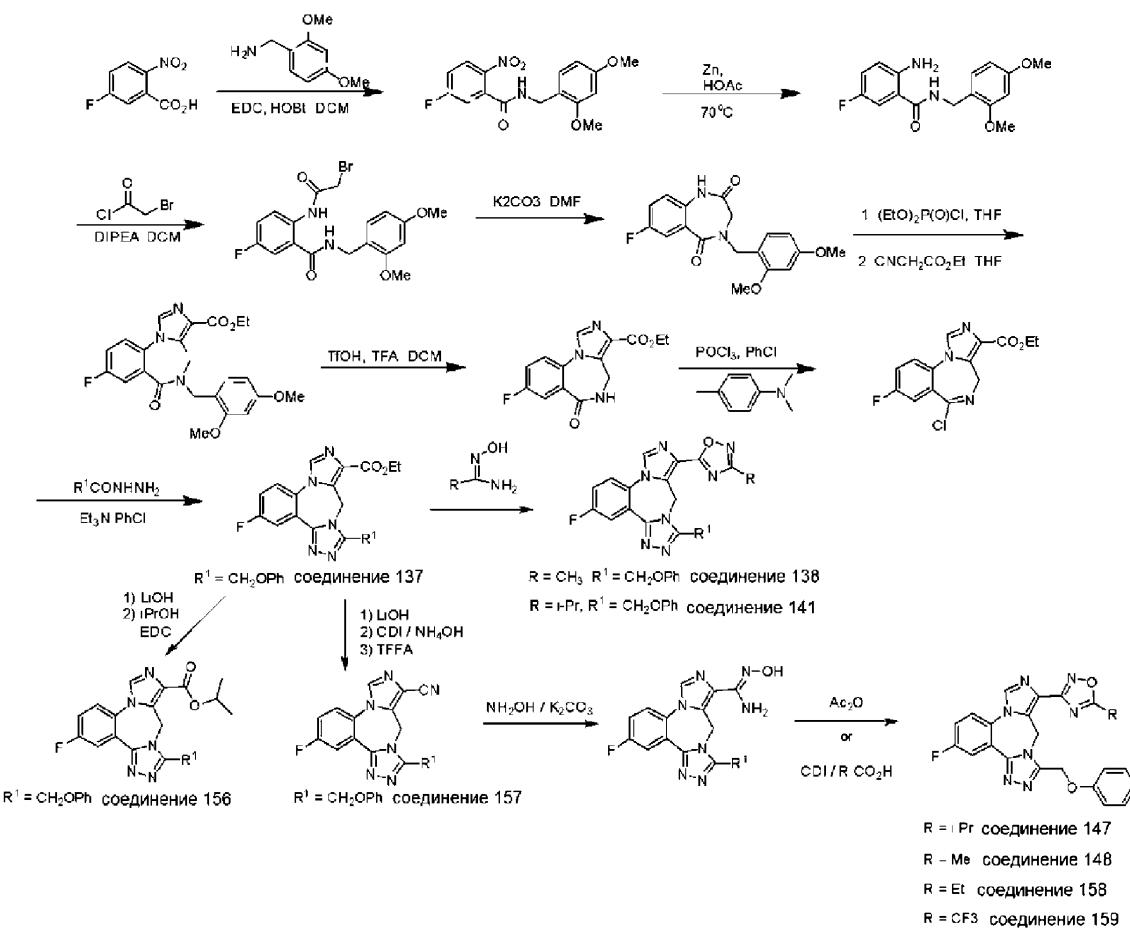
Пример 79.

Синтез соединения 134

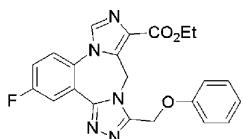


К суспензии производного диалкилбромида, описанного в схеме 23, R=H, (30 мг, 0,074 ммоль) в EtOH (1 мл) и нагретой при 80°C, добавляли свежеприготовленный 2 М раствор NaOEt (75 мкл, 0,15 ммоль). Раствор нагревали в течение 10 мин. Растворитель испаряли. Неочищенный материал суспендировали в EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали preparативной ТСХ (элюирующая система: EtOAc) с получением 3,1 мг (12% выход) требуемого продукта соединения 134. MS: [M+1]=340.

Схема 24



Пример 80.
Синтез соединения 137



137

К раствору 5-фтор-2-нитробензойной кислоты (6,6 г, 35,66 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли DIPEA (9,22 г, 71,3 ммоль), HOBr (6,0 г, 39,2 ммоль) и EDCI (10,2 г, 53,5 ммоль). После перемешивания приблизительно в течение 15 мин, в реакционную смесь добавляли по каплям раствор 2,4-диметоксибензиламина (5,96 г, 35,66 ммоль) в дихлорметане (50 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали последовательно 1N HCl (100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом давали желтоватое твердое вещество, масса 9,3 г (78%). MS: [M+1]=335.

К нитробензольному аналогу (9,3 г, 27,8 ммоль), сuspendedированному и перемешиваемому в смеси растворителей HOAc/THF/MeOH/H₂O (25/100/50/25 мл), при комнатной температуре добавляли порошок Zn. Смесь нагревали до 70°C в течение 20 ч, охлаждали и фильтровали. Твердое вещество споласкивали с помощью THF, и объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. К полученной суспензии медленно и осторожно, для того чтобы предотвратить избыточное выделение газа, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ до тех пор, пока величина pH не достигала 7-8. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x), объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный продукт амина в виде темно-коричневой смолистой пасты, масса 8,7 г.

К раствору анилина с предыдущей стадии (8,7 г) в дихлорметане (150 мл) добавляли триэтиламин (3,37 г, 33,4 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали бромацетилхлоридом (4,81 г, 30,6 ммоль) в атмосфере азота. Ледяную баню удаляли, и смесь продолжали перемешивать в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, полученную суспензию обрабатывали Et₂O (100 мл) и водой (100 мл). Осадок продукта собирали фильтрацией и сушили с получением 5,6 г продукта в виде коричневого твердого вещества. Et₂O слой отделяли от водного слоя и разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали 5,3 г дополнительного продукта в виде пенообразного коричневого твердого вещества. Суммарная масса 11 г (100%).

К раствору бромида (11 г) в DMF (550 мл) добавляли K₂CO₃ (7,1 г, 51,7 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и неорганическое твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, обрабатывали смесью водой/MeOH (60/10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x), объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя и затем колоночная хроматография на силикагеле с использованием 5-50% EtOAc в DCM давали 3,2 г (36%) 7-членного лактама в виде коричневатого твердого вещества. MS: [M+1]=345.

К лактаму (1,32 г, 3,83 ммоль), растворенному и перемешиваемому в THF (20 мл) и DMF (3 мл), при -20°C добавляли t-BuOK (0,645 г, 5,75 ммоль). Через 30 мин перемешивания при -20°C добавляли по каплям диэтилхлорфосфат (1,19 мл, 6,89 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при повышении температуры от -20°C до 20°C. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли этилизоцианоацетат (0,791 мл, 6,89 ммоль), затем добавляли t-BuOK (0,645 г, 5,75 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи, при этом температура достигала комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с помощью EtOAc (2x), объединенный органический раствор промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 15-100% EtOAc в DCM, масса 0,861 г (47%), в виде коричневого твердого вещества. MS: [M+1]=440.

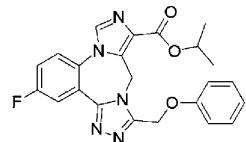
К эфиру имидазола с предыдущей стадии (861 мг) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), затем трифторметансульфоновую кислоту (0,345 мл). Смесь подогревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали с получением остатка, который растворяли в дихлорметане (50 мл). Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл), затем перемешивали в течение 20 мин. Верхний водный слой, величина pH которого находилась в щелочной области, отделяли, экстрагировали с помощью DCM (3x), объединенный DCM раствор промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали 0,58 г (100%) лактама в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=290.

К лактаму (209,1 мг, 0,723 ммоль) и N,N-диметил-п-толуидину (234,7 мг, 1,74 ммоль), перемешиваемым в хлорбензоле (2,5 мл), в атмосфере азота добавляли POCl₃ (133,0 мг, 0,867 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 135°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли

гидразид феноксиуксусной кислоты (189,0 мг, 1,08 ммоль), затем DIPEA (0,455 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и экстрагировали три раза этилацетатом, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. После фильтрации и концентрирования, выделяли колоночной флэш-хроматографией в системе ISCO, используя 0-10% MeOH в EtOAc, масса 116,7 мг (36%) продукт соединения 137 в виде желтоватого пленкообразного твердого вещества. MS: [M+1]=420.

Пример 81.

Синтез соединения 156



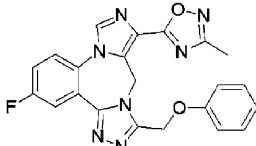
156

Соединение этилового эфира 137 (244,2 мг, 0,582 ммоль) в системе растворителей THF/вода/МеOH (6,0 мл суммарно, 6/5/1 соотношение) обрабатывали с помощью LiOH (69,7 мг, 2,91 ммоль) при комнатной температуре в течение 4 ч, концентрировали под вакуумом, подкисляли до pH~3, и осадок собирали фильтрацией. После промывки водой и сушки, получали 179,3 мг (79%) кислоты в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=392.

К кислоте (10,8 мг, 0,0276 ммоль), перемешиваемой в DCM (0,1 мл), при комнатной температуре добавляли EDCI (21,3 мг, 0,11 ммоль), DMAP (6,7 мг, 0,0552 ммоль) и изопропиловый спирт (13,2 мг, 0,221 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и очистка концентрата методом препаративной ТСХ с использованием 10% MeOH в EtOAc давали 8,7 мг (73%) изопропилового эфира соединения 156 в виде желтоватого пенообразного твердого вещества. MS: [M+1]=434.

Пример 82.

Синтез соединения 138

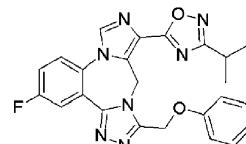


138

Ацетамидоксим (10,7 мг, 0,144 ммоль) подвергали четыре раза азеотропной перегонке с толуолом и добавляли к этиловому эфиру соединения 137 (9,5 мг, 0,0226 ммоль). Добавляли THF (0,3 мл), затем NaN 60% в виде суспензии в масле (4,5 мг, 0,112 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли под вакуумом, добавляли воду (1,5 мл) для гашения реакционной смеси, перемешивали в течение 20 мин и охлаждали до 4°C. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 5,2 мг (59%) оксациазольного продукта соединения 138 в виде светло-желтого твердого вещества. MS: [M+1]=430.

Пример 83.

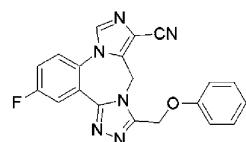
Синтез соединения 141



141

Соединение примера 83 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 82, используя изобутирамидоксим вместо ацетамидоксима с получением соединения примера 83 в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1]=458.

Пример 84.



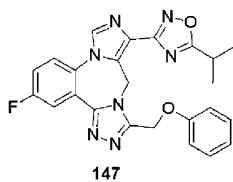
157

К кислоте (60,2 мг, 0,154 ммоль), полученной выше в примере 81, перемешиваемой в DCM (0,7 мл), при комнатной температуре добавляли карбонилдиimidазол (49,9 мг, 0,308 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин, затем охлаждали до 0°C и добавляли аммиак (0,112 мл), подогревали до комнатной температуры, продолжая перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (8 мл) и тщательно перемешивали в течение 30 мин. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 51,1 мг (85%) первичного амида в виде коричневатого твердого вещества. MS: [M+1]=391.

Амид (51,1 мг) с приведенной выше стадии обрабатывали с помощью POCl_3 (200,8 мг, 1,31 ммоль) в 1,4-диоксане (0,9 мл) при 90°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл), перемешивали в течение 20 мин. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 40,9 мг (85%) нитрильного продукта соединения 157 в виде коричневатого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=373$.

Пример 85.

Примеры



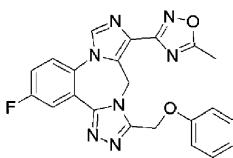
147

К нитрилу (45,8 мг, 0,123 ммоль) в круглодонной колбе добавляли гидрохлорид гидроксиламина (14,5 мг, 0,209 ммоль), K_2CO_3 (22,3 мг, 0,161 ммоль), этанол (0,6 мл) и воду (0,15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, охлаждали и концентрировали под вакуумом. Полученную суспензию обрабатывали водой (1,5 мл), подвергали воздействию ультразвука с целью облегчения перемешивания и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 4°C. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали холодной водой (1 мл) и сушили с получением 40,8 мг (82%) аддукта в виде желтовато-белого твердого вещества. MS: $[M+1]=406$.

Изомасляную кислоту (31,4 мг, 0,582 ммоль) обрабатывали карбонилдиimidазолом (28,4 мг, 0,175 ммоль) в THF (0,5 мл) в течение 2 ч. Добавляли аддукт N-гидроксикарбоксамида (11,8 мг, 0,0291 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли еще изомасляной кислоты (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч, охлаждали, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (8 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×), объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Препартивная TCX (5% MeOH в EtOAc) концентрированного фильтрата давала 11,2 мг (84%) оксадиазольного соединения 147 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=458.

Пример 86.

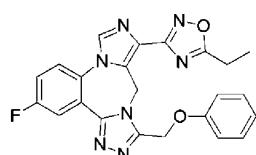
Синтез соединения 148:



148

Соединение примера 86 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 85, используя уксусную кислоту вместо изомасляной кислоты с получением соединения примера 86 в виде белого твердого вещества: MS: [M+1]=430.

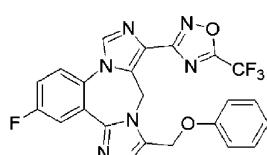
Пример 87.
Синтез соединения 158



158

Соединение примера 87 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 85, используя пропионовую кислоту вместо изомасляной кислоты с получением соединения примера 87 в виде белого твердого вещества: MS: $[M+1]=444$.

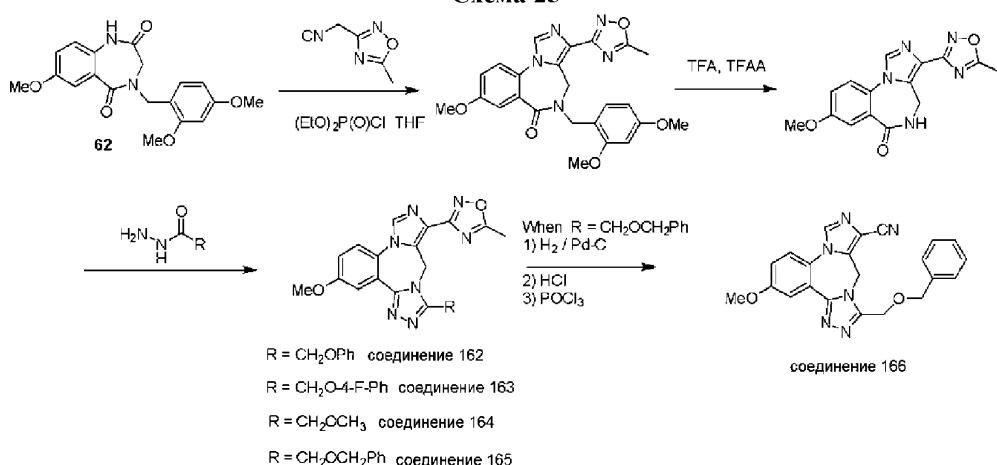
Пример 88.
Синтез соединения 159



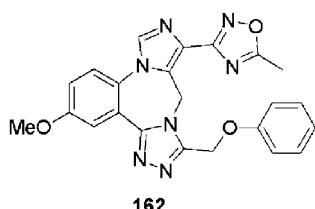
159

Трифторуксусный ангидрид (196,9 мг, 0,938 ммоль) добавляли к аддукту N-гидроксикарбоксамида (19,0 мг, 0,0469 ммоль), суспендированному и перемешиваемому в THF (0,2 мл) при комнатной температуре. После 30 мин перемешивания реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и перемешивали в течение 30 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (1×), объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали пасту, к которой добавляли nBuOH (5 мл) и HOAc (0,5 мл). Нагревали при 115°C в течение 16 ч, охлаждали и концентрировали под вакуумом, разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Препартивная TCX (5% MeOH в EtOAc) концентрированного фильтрата давала 11,5 мг (51%) требуемого трифторметилоксациазольного аналога соединения 159 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=484$.

Схема 25



Пример 89.
Синтез соединения 162



162

К лактаму 62 (503,4 мг, 1,42 ммоль), перемешиваемому в THF (2,9 мл) и DMF (0,8 мл), при -20°C добавляли tBuOK (240,2 мг). После 30 мин перемешивания добавляли по каплям диэтилхлорfosфат (377,7 мг, 2,12 ммоль), и реакционную смесь медленно подогревали до 8°C в течение 3 ч, затем охлаждали до -20°C и добавляли 2,26 мл (2,26 ммоль) оксациазолизоцианата (см. JMC, 1996, 39, 170; полученного

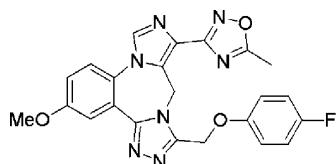
в виде 1 М раствора в THF). Реакционную смесь затем охлаждали до -78°C, добавляли tBuOK (238,4 мг), и реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (5 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×), промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. После фильтрации и концентрирования, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование 0-10% MeOH в EtOAc, с получением 246,0 мг имидазолольного продукта в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=462.

Полученный выше имидазол (246,0 мг, 0,533 ммоль) перемешивали в DCM (3 мл). Добавляли трифтогоркусную кислоту (3 мл), затем трифторметилсульфоновую кислоту (160,0 мг, 1,07 ммоль). После 3 ч перемешивания реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (2x); объединенный DCM раствор промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом давали 208,7 мг неочищенного продукта лактама в виде желтоватого рыхлого твердого вещества. [M+1]=312.

Оксихлорид фосфора (29,9 мг, 0,195 ммоль) добавляли к раствору полученного выше лактама (22,5 мг, 0,0723 ммоль) и N,N-диметил-*p*-толуидина (51,8 мг, 0,383 ммоль), перемешиваемых в хлорбензоле (0,45 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли диизопропилэтиламин (75,7 мг, 0,586 ммоль) и гидразид феноксикусной кислоты (50,1 мг, 0,302 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 14 ч, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между насыщенным водным раствором NH₄Cl и EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенный EtOAc раствор промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. После фильтрации и концентрирования, продукт соединения 162 выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование 0-10% MeOH в EtOAc, в виде желтоватого твердого вещества. Масса 11,8 мг (37%). MS: [M+1]=442.

Пример 90.

Синтез соединения 163

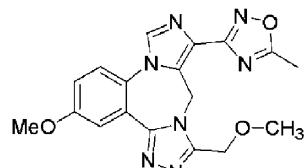


163

Соединение примера 90 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 89, используя гидразид 4-фторфеноксикусной кислоты вместо гидразида феноксикусной кислоты, с получением соединения примера 90 в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1]=460.

Пример 91.

Синтез соединения 164

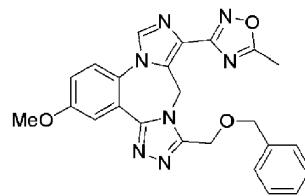


164

Соединение примера 91 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 89, используя гидразид метоксикусной кислоты вместо гидразида феноксикусной кислоты, с получением соединения примера 91 в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1]=380.

Пример 92.

Синтез соединения 165



165

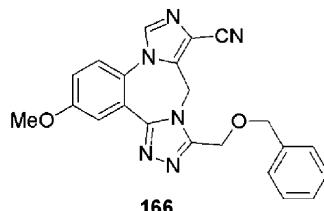
Получение гидразида бензилоксикусной кислоты. Карбонилдиимиазол (1,52 г, 9,39 ммоль) добавляли к бензилоксикусной кислоте (1,2 г, 7,22 ммоль) при перемешивании в THF (60 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли, и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Полученный непрозрачный раствор добавляли к гидразину (0,92 г, 28,9 ммоль) при перемешивании в THF (40 мл) при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали до суспензии, в которую добавляли воду (120 мл),

экстрагировали с помощью DCM (3×), объединенный DCM раствор промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Фильтрация и удаление растворителя давали 0,908 г (70%) гидразида в виде прозрачного вязкого масла. Перед использованием, его несколько раз подвергали азеотропной перегонке с толуолом.

Соединение примера 92 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 89, используя гидразид бензилоксикусной кислоты вместо гидразида феноксикусной кислоты, с получением соединения примера 92 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=456$.

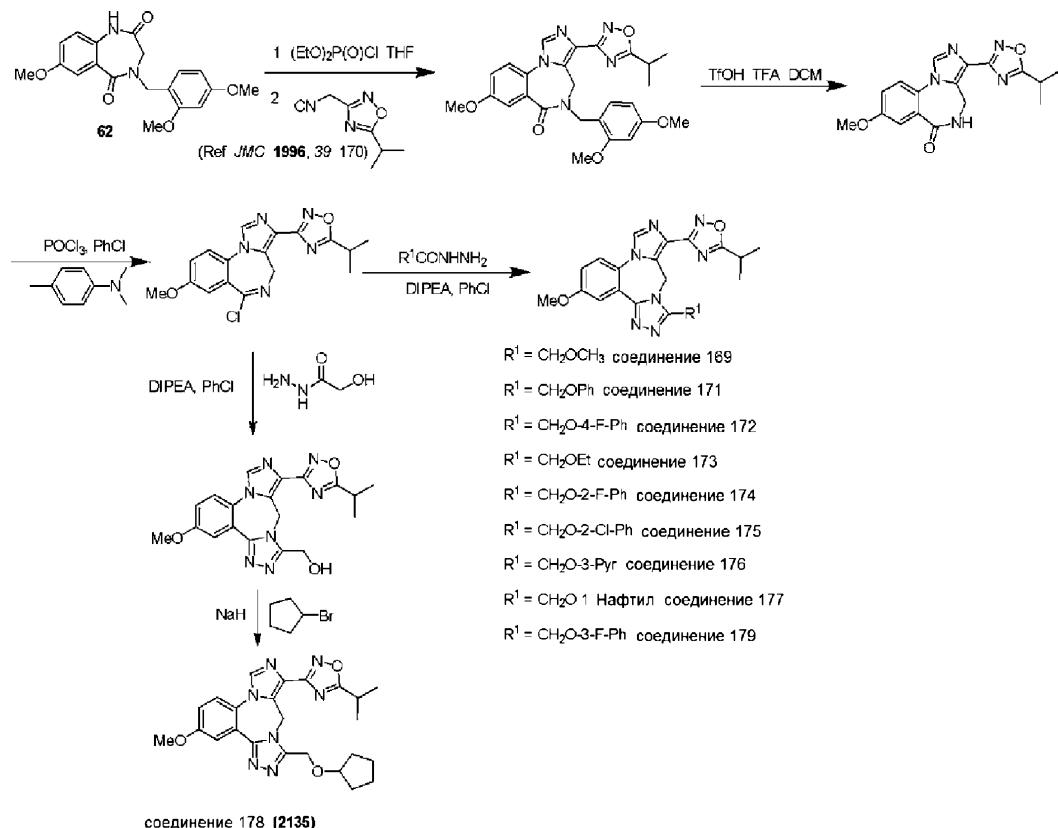
Пример 93.

Синтез соединения 166

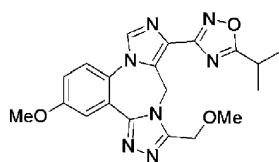


Полученное выше соединение 165 (58,5 мг, 0,128 ммоль) обрабатывали 10% Pd-C (катализитическим количеством) в EtOAc (4 мл) и MeOH (4 мл) в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрацией через целин. К фильтрату добавляли концентрированную HCl (0,89 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли избыток водного раствора Na_2CO_3 , и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×), объединенный органический раствор промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Препартивная TCX концентрированного фильтрата с использованием 15% MeOH в EtOAc давала 14,9 мг первичного амида ($[M+1]=417$) в виде желтоватого твердого вещества. Этот первичный амид обрабатывали оксихлоридом фосфора (54,9 мг, 0,358 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 90°C в течение 14 ч. После охлаждения, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (1×), объединенный органический раствор промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Препартивная TCX концентрированного фильтрата с использованием 5% MeOH в EtOAc давала 5,2 мг требуемого нитрильного продукта соединение 166 в виде белых игл. $[M+1]=399$.

Схема 26



Пример 94.
Синтез соединения 169



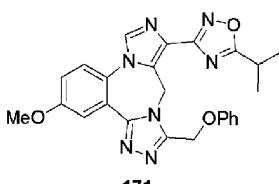
169

К лактаму 62 (2,23 г, 6,24 ммоль), перемешиваемому в THF (10 мл) и DMF (3 мл), при -20°C добавляли tBuOK (1,05 г, 9,36 ммоль). После 30 мин перемешивания добавляли по каплям диэтилхлорфосфат (1,66 г, 9,36 ммоль), и реакционную смесь медленно подогревали до 8-10°C в течение 3 ч, затем охлаждали до -20°C. Добавляли 10,0 мл (10,0 ммоль) оксациазолизоцианата (см. JMC, 1996, 39, 170; полученного в виде 1 М раствора в THF). Реакционную смесь затем охлаждали до -78°C, добавляли tBuOK (1,05 г, 9,36 ммоль), и реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×), промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. После фильтрации и концентрирования продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование 10-100% EtOAc в DCM, с получением 1,07 г (35%) имидазольного продукта в виде желтоватого пенообразного твердого вещества. MS: [M+1]=490.

Полученный выше имидазол (1,07 г, 2,18 ммоль) перемешивали в DCM (11 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (11 мл), затем трифторметилсульфоновую кислоту (0,656 г, 4,37 ммоль). После 4 ч перемешивания реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (2×), объединенный DCM слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом давали 0,872 г неочищенного лактамного продукта в виде коричневатого твердого вещества. [M+1]=340.

Оксихлорид фосфора (51,0 мг, 0,333 ммоль) добавляли к раствору полученного выше лактама (45,0 мг, 0,133 ммоль) и N,N-диметил-п-толуидина (89,6 мг, 0,663 ммоль), перемешиваемых в хлорбензоле (0,60 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли динизопропилэтиламин (137,5 мг, 1,06 ммоль) и гидразид метоксикусной кислоты (83,1 мг, 0,798 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили над MgSO₄. После фильтрации и концентрирования, продукт соединение 169 выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование 0-13% MeOH в EtOAc, в виде коричневатого твердого вещества. Масса: 14,3 мг (26%). MS: [M+1]=408.

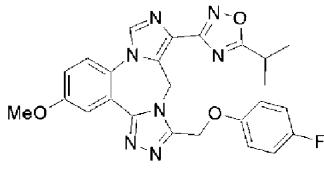
Пример 95.
Синтез соединения 171



171

Соединение примера 95 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 94, используя гидразид феноксикусной кислоты вместо гидразида метоксикусной кислоты, с получением соединения примера 95 в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1]=470.

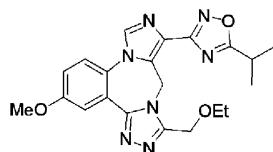
Пример 96.
Синтез соединения 172



172

Соединение примера 96 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 94, используя гидразид 4-фторфеноксикусной кислоты вместо гидразида метоксикусной кислоты, с получением соединения примера 96 в виде желтоватого твердого вещества: MS: [M+1]=488.

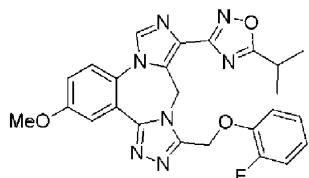
Пример 97.
Синтез соединения 173



173

Соединение примера 97 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 94, используя гидразид этоксикусной кислоты вместо гидразида метоксикусной кислоты с получением соединения примера 97 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=422$.

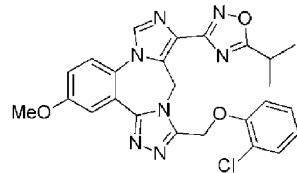
Пример 98.
Синтез соединения 174



174

Соединение примера 98 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 94, используя гидразид 2-фторфеноксикусной кислоты вместо гидразида метоксикусной кислоты, с получением соединения примера 98 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=488$.

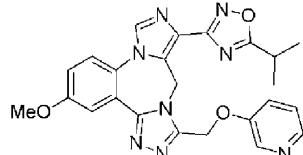
Пример 99.
Синтез соединения 175



175

Соединение примера 99 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 94, используя гидразид 2-хлорфеноксикусной кислоты вместо гидразида метоксикусной кислоты, с получением соединения примера 99 в виде желтоватого твердого вещества: MS: $[M+1]=504$.

Пример 100.
Синтез соединения 176



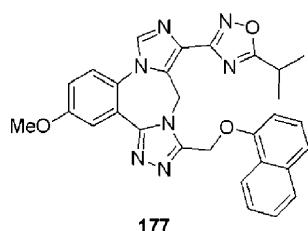
176

Получение гидразида 3-пиридилюксусной кислоты. Раствор этил 3-пиридилюксицетата (0,50 г, 2,76 ммоль) и гидразина (0,31 г, 9,66 ммоль) в изопропиловом спирте (35 мл) нагревали при 85°C в течение 30 ч, охлаждали и концентрировали под вакуумом. Полученное белое твердое вещество растворяли в небольшом количестве насыщенного водного раствора NaCl и повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический раствор сушили над $MgSO_4$. Фильтрация и удаление растворителя давали 177 мг требуемого гидразида уксусной кислоты в виде белого твердого вещества. Остаточную влагу удаляли путем азеотропной перегонки с толуолом.

Соединение примера 100 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 94, используя гидразид 3-пиридилюксусной кислоты вместо гидразида метоксикусной кислоты, с получением соединения примера 100 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=471$.

Пример 101.

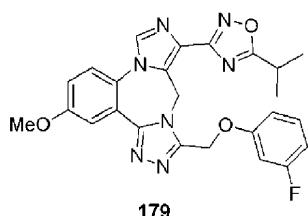
Синтез соединения 177



Соединение примера 101 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 94, используя гидразид 1-нафтоксикусной кислоты вместо гидразида метоксикусной кислоты, с получением соединения примера 101 в виде желтовато-белого твердого вещества. MS: $[M+1]=520$.

Пример 102.

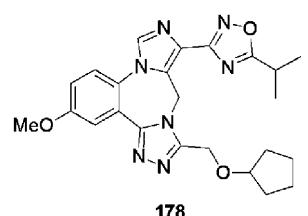
Синтез соединения 179



Соединение примера 102 синтезировали таким же образом, как это описано для примера 94, используя гидразид 3-фторфеноксикусной кислоты вместо гидразида метоксикусной кислоты, с получением соединения примера 102 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=488$.

Пример 103.

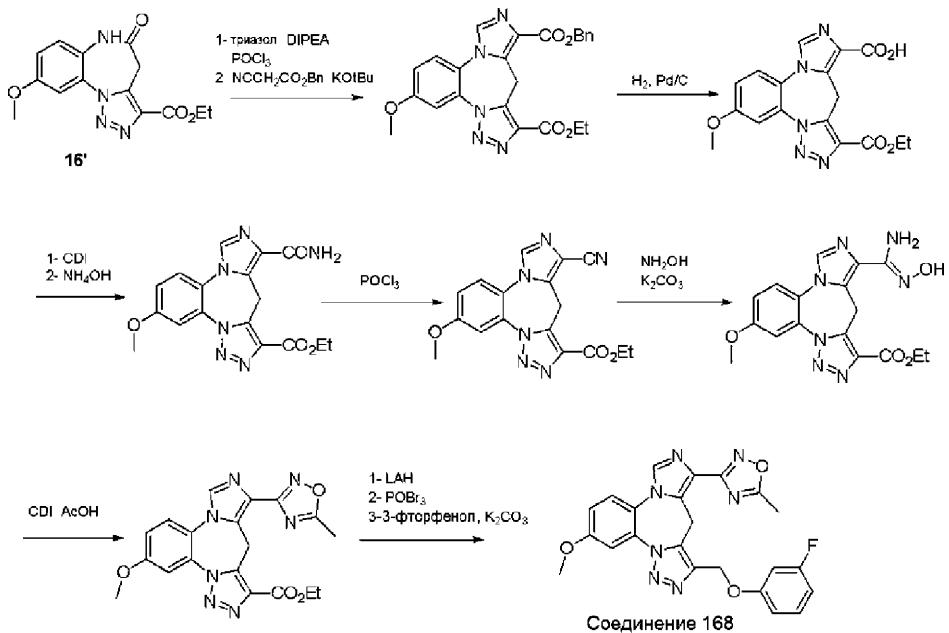
Синтез соединения 178



Оксихлорид фосфора (64,8 мг, 0,422 ммоль) добавляли к раствору лактама оксадиазолилимидазола (57,5 мг, 0,169 ммоль) и N,N-диметил-п-толуидина (114,6 мг, 0,847 ммоль) при перемешивании в хлорбензоле (0,70 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли диизопропилэтиламин (174,7 мг, 1,35 ммоль), t-BuOH (0,3 мл) и гидразид 2-гидроксикусной кислоты (91,3 мг, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем подогревали до 50°C в течение 1 ч, затем подогревали до 80°C в течение 1 ч, и наконец нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Колоночная хроматография на силикагеле концентрированного фильтрата с использованием градиентного элюирования 0-20% MeOH в EtOAc давала требуемый продукт гидроксиметилтриазола в виде желтоватого твердого вещества. Масса: 18,1 мг (27%). MS: $[M+1]=394$.

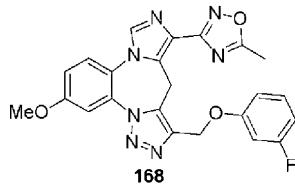
К раствору полученного выше гидроксиметилтриазола (18,1 мг, 0,046 ммоль), циклопентилбромида (274,0 мг, 1,84 ммоль) и HMPA (16,5 мг, 0,092 ммоль), перемешиваемых в THF (0,5 мл), добавляли NaN (60% суспензия; 18,4 мг, 0,46 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч, охлаждали, гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (2×), промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Препартивная ТСХ концентрированного фильтрата с использованием 8% MeOH в EtOAc давала 5,5 мг (26%) требуемого эфирного соединения 178 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=462$.

Схема 27



Пример 104.

Синтез соединения 168



К суспензии гидрохлорида бензилглицина (5 г, 24,8 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли EDC-HCl (6,2 г, 33,2 ммоль) и триэтиламин (5,2 мл, 37,2 ммоль). Суспензию охлаждали до -50°C, затем добавляли муравьиную кислоту (1,4 мл, 37,2 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч, затем при 4°C в течение 3 ч. Раствор разбавляли с помощью 1N HCl и экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над MgSO4. Фильтрация и концентрирование давали 3,89 г (81% выход) формилированного глицина в виде масла (M+1=194).

К раствору производного формилированного глицина (1 г, 5,2 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли триэтиламин (3,2 мл, 23 ммоль). Раствор охлаждали до -50°C и медленно добавляли POCl3 (1,9 мл, 20,8 ммоль). Раствор перемешивали при -50°C в течение 10 мин, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Раствор становился светло-краснокоричневым. Его разбавляли с помощью DCM и добавляли 20% раствор карбоната натрия (100 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу два раза отделяли и сушили над MgSO4. Фильтрация и концентрирование давали с количественным выходом требуемый бензилизоцианоацетат, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 1,2,4-триазола (914 мг, 13,2 ммоль) в безводном CH3CN (20 мл) при 0°C добавляли i-Pr2NEt (2,5 мл, 14,6 ммоль). После полного растворения триазола, добавляли POCl3 (0,43 мл, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли эфир лактама 16' (1 г, 3,31 ммоль). Полученный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане. Разбавляли с помощью EtOAc, затем добавляли воду. Водный слой отделяли и экстрагировали четыре раза с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и сушили над MgSO4. Фильтрация и концентрирование давали светло-желтое твердое вещество, которое непосредственно использовали на следующей стадии (M+1=354).

Раствор бензилизоцианоацетата (892 мг, 5,1 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Добавляли KOtBu (514 мг, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Медленно добавляли полученное выше производное триазола (900 мг, 2,55 ммоль) в DMF (5 мл) при -50°C. Смесь подогревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH4Cl и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3x) и сушили над MgSO4. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Хроматография (колонка RediSep с 24 г силикагеля, элюируемая с помощью 70% EtOAc в гексанах) давала 886 мг (76% выход) продукта (M+1=460).

К раствору производного бензилового эфира (770 мг, 1,68 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (30 мл)

добавляли влажный Pd/C (60 мг), и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Суспензию фильтровали через цеолит и полученный раствор концентрировали. Неочищенный дебензилированный продукт (530 мг, 86% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (M+1=370).

К суспензии кислоты (530 мг, 1,44 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли CDI (931 мг, 5,75 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли раствор NH₄OH (6 мл). Раствор перемешивали в течение 30 мин и концентрировали. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой с получением 422 мг (80%) требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. (M+1=369).

К суспензии производного первичного амида (422 мг, 1,15 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли POCl₃ (160 мкл, 1,7 ммоль). Суспензию нагревали при 90°C в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждали на ледяной бане и гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением 308 мг (77% выход) требуемого цианидного производного. (M+1=351).

К суспензии цианидного производного (150 мг, 0,44 ммоль) в EtOH (4 мл) и воде (1 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (40 мг, 0,57 ммоль) и карбонат калия (67 мг, 0,48 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Метод LCMS указывал приблизительно на 50% конверсию. Добавляли еще гидрохлорида гидроксиламина (40 мг, 0,57 ммоль) и карбоната калия (67 мг, 0,48 ммоль) и перемешивали в течение еще 24 ч. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали 145 мг (86% выход) требуемого продукта. (M+1=384).

К раствору уксусной кислоты (0,22 мл, 3,8 ммоль) в THF (5 мл) добавляли CDI (123 мг, 0,76 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Раствор затем выливали в колбу, содержащую производное оксима (145 мг, 0,38 ммоль), и нагревали при 70°C в течение 1 ч.

Растворитель испаряли и неочищенный материал суспензировали в уксусной кислоте (8 мл) и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель испаряли, и неочищенный материал растирали с водой с получением 134 мг (86%) требуемого продукта (M+1=408).

К суспензии эфирного производного (50 мг, 0,12 ммоль) в THF (1 мл) добавляли алюмогидрид лития (7 мг, 0,18 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метод LCMS указывал приблизительно на 70% конверсию, а также на присутствие нескольких других побочных продуктов и некоторого количества оставшегося исходного материала. Добавляли еще алюмогидрида лития (4 мг), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью 1N HCl. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали 20 мг (45% выход) требуемого спиртового продукта. (M+1=366).

К суспензии спирта (20 мг, 0,055 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли POBr₃ (31 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃.

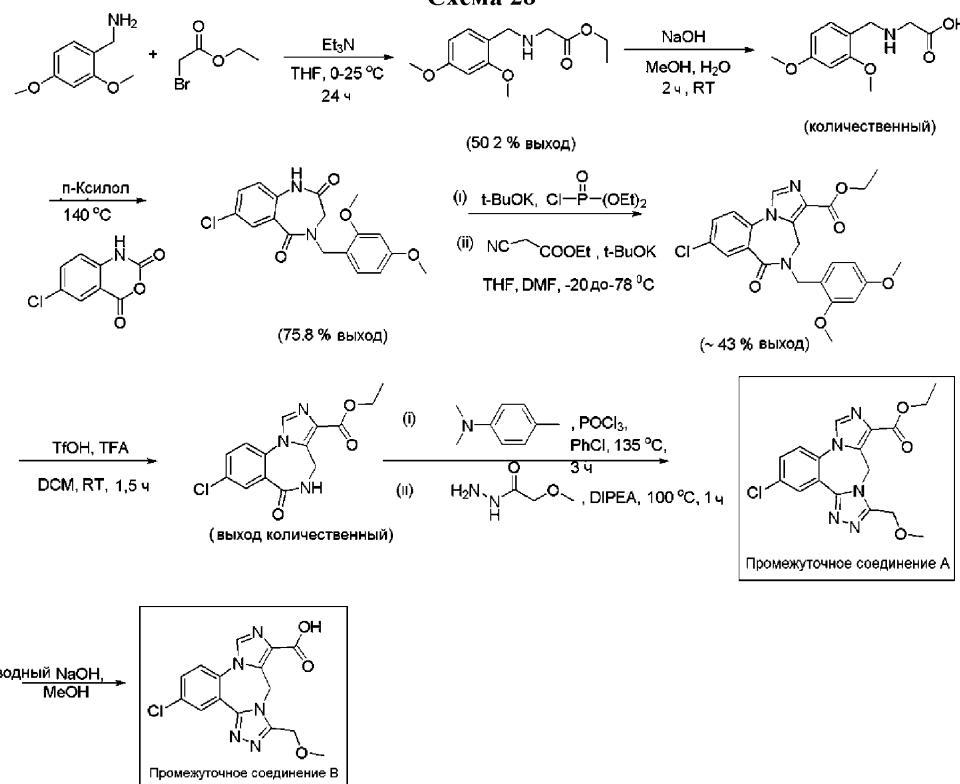
Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Растворитель концентрировали с получением 22 мг (96% выход) требуемого продукта (M+1=428).

В колбу, содержащую производное алкилбромида (22 мг, 0,052 ммоль) добавляли 3-фторфенол (58 мг, 0,52 ммоль) в диоксане (1 мл) и карбонат калия (72 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и концентрирование давали неочищенный продукт. Очистка препаративной ТСХ (элюирующая система: EtOAc) давала 5 мг (21% выход) требуемого продукта соединения 168 (M+1=460).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,87 (1H, с), 7,65 (1H, д, J=3,5 Гц), 7,57 (1H, д, J=10 Гц), 7,24 (1H, м), 7,19 (1H, дд, J=3,5, 9 Гц), 6,77 (1H, дд, J=2,5, 9,5 Гц), 6,72 (2H, м), 5,26 (2H, с), 3,97 (3H, с), 2,48 (3H, с).

Синтез соединений 215-313.

Схема 28



Синтез промежуточного соединения А (этот 15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пента-азатетрацикло[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептает-5-карбоксилата).

Раствор этилбромацетата (схема 28) (10,0 г, 59,87 ммоль) в 20,0 мл безводного THF добавляли по каплям к раствору (2,4-диметоксибензил)амина (10,0 г, 59,81 ммоль) и триэтиламина (6,06 г, 59,87 ммоль) в безводном THF (20,0 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли ~ 100 мл солевого раствора, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × ~ 100 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистку проводили с использованием CombiFlash® хроматографии с градиентом 20:80-50:50 по объему этилацетат:гексан. Получали 7,6 г (выход 50,2%) продукта алкилирования в виде бесцветной жидкости. Рассчитанная величина m/z для C₁₃H₁₉NO₄ [M+H]⁺: 254; полученная: 254,1.

Эфир (7,5 г, 29,6 ммоль) растворяли в 40,0 мл метанола. Реакционную смесь охлаждали и добавляли по каплям 2N водный раствор NaOH (88,82 ммоль, 44,0 мл). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ~75,0 мл воды, охлаждали на ледяной бане и нейтрализовали до ~ 5,0-4,5 pH, используя 2N водный раствор HCl. Избыток воды удаляли при пониженном давлении и в токе воздуха с получением белого твердого порошка. Твердое вещество растворяли в смеси 85:15 по объему DCM:MeOH (100,0 мл) и фильтровали, фильтрат испаряли с получением 7,1 г карбоновой кислоты в виде белого порошка (гигроскопичного). Рассчитанная величина m/z для C₁₁H₁₅NO₄ [M+Na]⁺: 248; полученная: 248,1.

Полученное выше соединение (7,0 г, 31,08 ммоль) и 6,14 г, 31,08 ммоль 5-хлоризатовый ангидрид смешивали в 70,0 мл p-ксилола и кипятили с обратным холодильником при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, и неочищенный продукт перекристаллизовывали из метанола. Получали 8,5 г 7-хлор-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,4-бензо-диазепин-2,5-диона в виде белого порошка (75,8% выход). Рассчитанная величина m/z для C₁₈H₁₇ClN₂O₄ [M+H]⁺: 361; полученная: 361,1.

Полученный выше бензодиазепин-2,5-дион (4 г, 11,1 ммоль) растворяли в THF/DMF (57,2/12,7 мл) и охлаждали до -20°C. Добавляли тонко измельченный порошок трет-бутоксида калия (1,9 г, 16,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 20,0 мин. В реакционную смесь добавляли по каплям 3,1 г, 17,7 ммоль диэтилхлорфосфата при -20°C и подогревали до 0-5°C в течение 3 ч. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10,0 мин. К реакционной смеси добавляли 2,1 г, 18,4 ммоль этилизоцианоацетата при -20°C, и реакционную смесь затем охлаждали до -78°C. Добавляли 1,9 г, 16,6 ммоль тонко измельченного порошка трет-бутоксида калия при -78°C, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при медленном нагревании до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали

при пониженном давлении. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этилацетата с получением 2,2 г этил 12-хлор-8-[(2,4-диметоксифенил)метил]-9-оксо-2,4,8-триазатрицикло[8,4,0,0^{2,6}]-тетрадека-1(14),3,5,10,12-пентаен-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества. Вторую порцию извлекали из маточного раствора с получением еще 3,5 г продукта (64% выход).

Диметоксибензильную защитную группу удаляли путем растворения упомянутого выше соединения (2,2 г, 4,83 ммоль) в DCM (25,0 мл) и затем добавления 25,0 мл трифторуксусной кислоты и 1,45 г, 9,65 ммоль трифторметансульфоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором NaHCO₃, и осадки фильтровали, промывали водой и сушили с получением 1,9 г этил 12-хлор-9-оксо-2,4,8-триазатрицикло[8,4,0,0^{2,6}]-тетрадека-1(14),3,5,10,12-пентаен-5-карбоксилата в виде твердого продукта. Рассчитанная величина *m/z* для C₁₄H₁₂ClN₃O₃ [M+H]⁺: 306; полученная: 306,1.

На первой стадии, этил 12-хлор-9-оксо-2,4,8-триазатрицикло[8,4,0,0^{2,6}]-тетрадека-1(14),3,5,10,12-пентаен-5-карбоксилат с предыдущей стадии (1,9 г, 6,21 ммоль) растворяли в 25,0 мл хлорбензола, затем добавляли 2,52 г, 18,64 ммоль 4,N,N- trimетиламилипин, 1,42 г, 9,32 ммоль POCl₃, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 135°C в течение 2 ч. Метод LCMS показывал, что ~ 50% исходного материала оставались непрореагировавшими. Затем в реакционную смесь добавляли дополнительные количества 1,68 г, 12,42 ммоль 4,N,N- trimетиламилина и 0,95 г, 6,21 ммоль POCl₃ при комнатной температуре и кипятили с обратным холодильником при 135°C в течение 1 ч. Метод LCMS показывал, что ~ 10% исходного материала оставались непрореагировавшими. Затем в реакционную смесь добавляли дополнительные количества 0,84 г, 6,21 ммоль 4,N,N- trimетиламилина (суммарно 6,0 экв.) и 0,48 г, 3,11 ммоль POCl₃ (суммарно 3 экв.) при комнатной температуре и кипятили с обратным холодильником при 135°C в течение 1 ч.

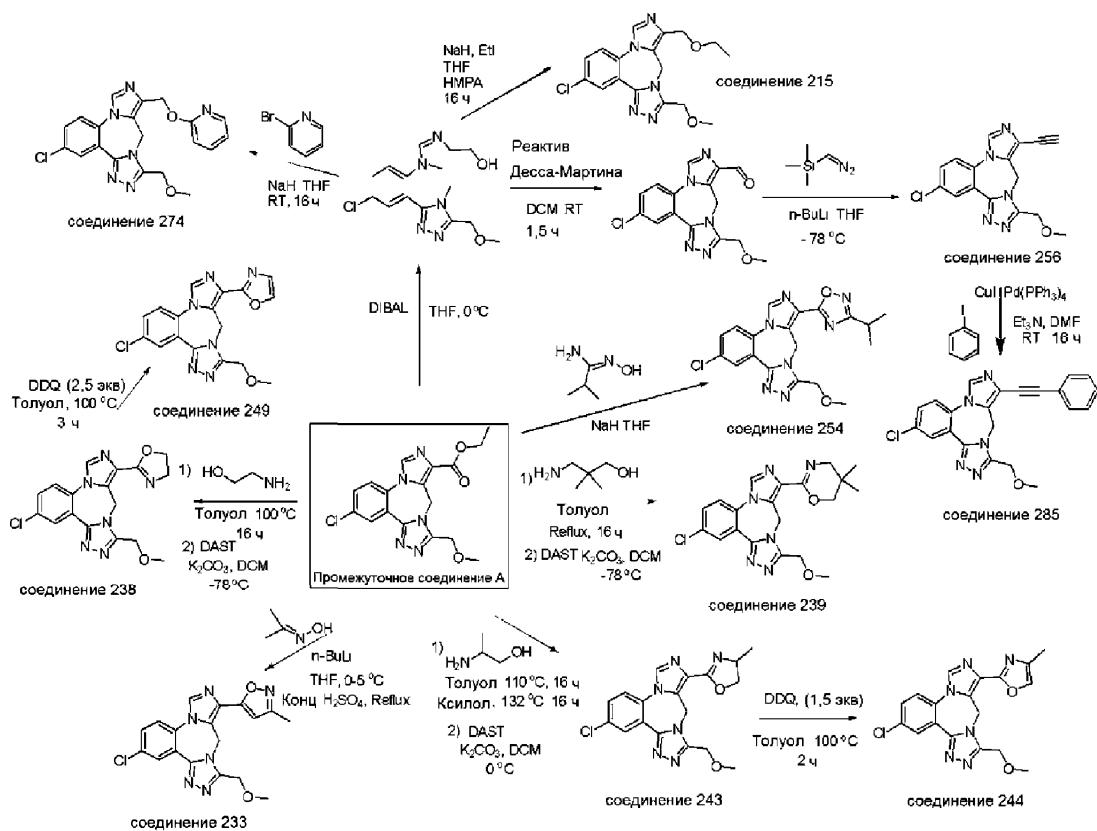
На второй стадии, в реакционную смесь добавляли 4,67 г, 44,75 ммоль гидразида метоксикусной кислоты (суммарно 7,2 экв.), затем 7,71 г, 59,66 ммоль N,N-дизопропилэтиламина при комнатной температуре и кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ (~ 25,0 мл). Органическое вещество экстрагировали этилацетатом (75 мл × 3), затем DCM (50,0 мл × 3) и промывали солевым раствором. EtOAc органический слой отделяли путем фильтрации нерастворимых осадков (0,805 г чистого продукта), и объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали CombiFlash® хроматографией (подвижная фаза: 0-10% MeOH:EtOAc) с получением дополнительных 0,8 г желтого твердого вещества. Суммарный выход за последние две стадии промежуточного соединения А (этил 15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11,4,0,0^{2,6}.0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептает-5-карбоксилата) составил 72,58%. Рассчитанная величина *m/z* для C₁₇H₁₆ClN₅O₃ [M+H]⁺: 374; полученная: 374,1.

Синтез промежуточного соединения В (15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11,4,0,0^{2,6}.0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептает-5-карбоновой кислоты).

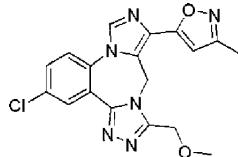
Промежуточное соединение А (0,4 г, 1,07 ммоль) растворяли в смеси THF/H₂O/MeOH (3,2/4,8/8,0 по объему мл). Добавляли 0,05 г, 2,14 ммоль LiOH, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли 2N водным раствором HCl, осадки собирали и промывали деионизированной водой. После сушки получали 0,36 г промежуточного соединения В (15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11,4,0,0^{2,6}.0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептает-5-карбоновой кислоты) в виде белого твердого вещества. Рассчитанная величина *m/z* для C₁₅H₁₂ClN₅O₃ [M+H]⁺: 346; полученная: 345,9.

На схеме 29 проиллюстрировано несколько выбранных примеров использования промежуточного соединения А для синтеза новых аналогов.

Схема 29



Синтез соединения 233



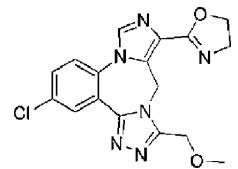
Соединение 233.

Ацетоксим (0,22 г, 0,31 ммоль) растворяли в безводном THF (0,5 мл). Добавляли по каплям 0,38 мл, 0,62 ммоль 1,6 М n-BuLi, и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч в отдельной колбе. Добавляли с помощью канюли раствор промежуточного соединения A (0,05 г, 0,13 ммоль) в 1,0 мл THF при 0-5°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при постепенном нагревании до комнатной температуры. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала и промежуточного соединения: m/z 374,1 (~ 45/14%, два перекрывающих друг друга пика), m/z 401 (~ 10%), m/z 402 (18%).

Реакционную смесь гасили 0,03 мл концентрированной H_2SO_4 , затем 0,03 мл дейонизированной воды и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала, продукта и промежуточного соединения: m/z 374,1 (~ 43%), m/z 383 (~ 40%), m/z 402 (17%).

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и нейтрализовали водным раствором $NaHCO_3$, осадки собирали и промывали дейонизированной водой. После сушки получали 22,0 мг неочищенных осадков. Соединение очищали на пластинке для препаративной TCX, используя смесь 1:99 $MeOH:CHCl_3$.

Синтез соединения 238



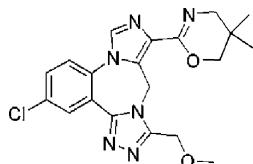
Соединение 238.

Стадия 1. Промежуточное соединение A (0,045 г, 0,12 ммоль) растворяли в безводном толуоле (3,0 мл). Добавляли 0,05 мл, 0,25 ммоль аминоэтанола (35,0 экв.), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Толуол испаряли, и реакционную смесь растворяли в DCM (25,0 мл). DCM слой промывали солевым раствором, дейонизированной водой, отделяли и сушили над безводным

MgSO₄. Испарение органического слоя давало 38,3 мг соответствующего амида. Метод LCMS указывал на образование продукта *m/z*: 389

Стадия 2. Полученный выше амид (0,038 г, 0,09 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,026 мл, 0,2 ммоль DAST (2,0 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. Добавляли 0,065 г твердого K_2CO_3 (4,8 экв.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным $MgSO_4$. Испарение растворителя давало 36 мг белого твердого продукта. Рассчитанная величина m/z для $C_{17}H_{15}ClN_6O_2 [M+H]^+$: 371; полученная: 371.

Синтез соединения 239

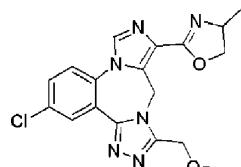


Соединение 239.

Стадия 1. Промежуточное соединение A (0,05 г, 0,13 ммоль) растворяли в безводном толуоле (3,0 мл). Добавляли 0,28 г, 2,67 ммоль аминоэтанола (20,0 экв.), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Толуол испаряли, и реакционную смесь растворяли в DCM (25,0 мл). DCM слой промывали солевым раствором, затем деионизированной водой, отделяли и сушили над безводным $MgSO_4$. Испарение органического слоя давало амид. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z : 431

Стадия 2. Полученный выше амид (0,057 г, 0,13 ммоль) растворяли в осущенном DCM (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,035 мл, 0,3 ммоль DAST (2,0 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. Метод LCMS указывал на образование продукта *m/z* 413. Добавляли 0,088 г твердого K₂CO₃ (4,8 экв.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным MgSO₄. Концентрирование органического слоя давало продукт, который растирали со смесью 20/80 гексан/EtOAc с получением твердого вещества, которое собирали фильтрацией и сушили: 49,4 мг (89%).

Синтез соединения 243

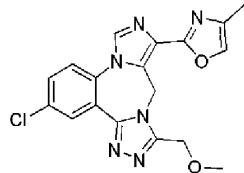


Соединение 243

Стадия 1. Промежуточное соединение A (0,05 г, 0,13 ммоль) растворяли в безводном толуоле (3,0 мл). Добавляли 0,02 мл, 2,67 ммоль аминоспирта (20,0 экв.), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала. Добавляли ксилол (3,0 мл) и 10,0 экв. 3-аминобутан-1-ола, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. В конечном счете, требовалось суммарно 40,0 экв. аминоэтанола для превращения всего исходного материала в продукт при кипячении в ксилоле с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и осадки фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 4). DCM слой промывали солевым раствором, затем деионизированной водой, отделяли и сушили над безводным MgSO₄. Испарение органического слоя давало соответствующий амид. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z: 403.

Стадия 2. Полученный выше амид (0,054 г, 0,13 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,05 мл, 0,33 ммоль DAST при 0°C и перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. Метод LCMS указывал на образование продукта. Добавляли 0,09 г твердого K₂CO₃ при 0°C, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным MgSO₄. Испарение растворителя давало неочищенный продукт. Очистку проводили препаративной ТСХ, подвижная фаза: 95:05, DCM:MeOH. Рассчитанная величина *m/z* для C₁₈H₁₇ClN₆O₂ [M+H]⁺: 385, полученная: 385.

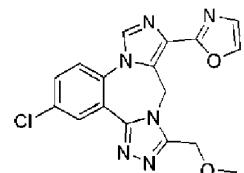
Синтез соединения 244



Соединение 244.

Полученное выше соединение 243 (0,011 г, 0,03 ммоль) растворяли в толуоле (2,0 мл). Добавляли 0,010 г, 0,04 ммоль DDQ, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала m/z 385 и небольшого количества продукта m/z 383. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала m/z 385, продукта m/z 383. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала m/z 385, продукта m/z 383 и побочного продукта m/z 421. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Метод LCMS указывал на присутствие в основном продукта m/z 383 и небольшого количества побочного продукта m/z 421 и исходного материала. Толуол испаряли, и неочищенный продукт очищали на пластинке для preparative TCX, подвижная фаза DCM:MeOH, 95:05 по объему, с получением 4,4 мг продукта. Рассчитанная величина m/z для $C_{18}H_{15}ClN_6O_2 [M+H]^+$: 383; полученная: 383.

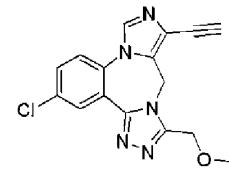
Синтез соединения 249



Соединение 249.

Полученное выше соединение 238 (0,016 г, 0,05 ммоль) растворяли в толуоле (2,0 мл). Добавляли 0,015 г, 0,07 ммоль DDQ, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала m/z 371. Реакционную смесь перемешивали 60°C в течение 5 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала m/z 371, продукта m/z 369 и нежелательного соединения m/z 407. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала m/z 371, продукта m/z 369 и побочного продукта m/z 407. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Метод LCMS указывал на присутствие продукта m/z 369, побочного продукта m/z 407 и небольшого количества исходного материала. Толуол испаряли, и неочищенный продукт очищали на пластинке для preparative TCX, подвижная фаза DCM:MeOH, 95:05 по объему, с получением 2,3 мг продукта. Рассчитанная величина m/z для $C_{17}H_{13}ClN_6O_2 [M+H]^+$: 369; полученная: 369.

Синтез соединения 256



Соединение 256.

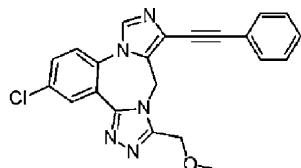
Стадия 1. Промежуточное соединение А (0,1 г, 0,27 ммоль) растворяли в безводном THF (3,0 мл). Добавляли по каплям 0,67 мл, 0,67 ммоль 1,0 М раствора DIBAL в THF, и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 ч. Метод LCMS показывал присутствие образования продукта восстановления, то есть спирта m/z 332. Реакционную смесь гасили MeOH (1,0 мл), затем водой (0,5 мл). Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$, и осадки фильтровали через слой целита. Продукт экстрагировали, используя DCM (25,0 мл \times 3). Объединенные DCM слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Испарение растворителя давало 46,1 мг [15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетракикло[11,4,0,0^{2,6}.0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-ил]метанола в виде твердого продукта, выход 51,9%. Рассчитанная величина m/z для $C_{15}H_{14}ClN_5O_2 [M+H]^+$: 332; полученная: 332.

Стадия 2. Полученный выше спирт (0,05 г, 0,14 ммоль) растворяли в безводном DCM (3,0 мл). Добавляли 0,09 г реактива Десса-Мартина, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метод LCMS показывал образование продукта m/z 330. Реакционную смесь гасили 1N раствором $NaOH$ (2-мл). Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, и продукт экстрагировали, используя DCM (20,0 мл \times 3). Объединенные DCM слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Испарение растворителя давало требуемый альдегид (15-хлор-9-

(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11,4,0,0^{2,6}]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептает-5-карбальдегид) в виде твердого продукта, выход количественный. Рассчитанная величина m/z для $C_{15}H_{12}ClN_5O_2 [M+H]^+$: 330; полученная: 330.

Стадия 3. 1,6 М раствор *n*-BuLi в гексане (0,68 мл, 1,08 ммоль) добавляли по каплям в 1,4 мл, 0,86 ммоль гексанового раствора триметилсилилдиазометана, растворенного в 3,0 мл THF, при температуре -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Альдегид, полученный на стадии 2 (0,142 г, 0,43 ммоль), в растворе в 3,0 мл THF добавляли по каплям в реакционную смесь при -78°C и постепенно подогревали до комнатной температуры. Метод LCMS показывал образование продукта m/z 326 и присутствие исходного материала m/z 330. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Продукт экстрагировали, используя DCM (15,0 мл \times 3). Объединенные DCM слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Очистку неочищенного продукта проводили в системе для хроматографической очистки ISCO CombiFlash, подвижная фаза: этилацетат/гексан. Получали 19,0 мг соединения 256 и выделяли 71,6 мг исходного материала. Рассчитанная величина m/z для $C_{16}H_{12}ClN_5O [M+H]^+$: 326; полученная: 326.

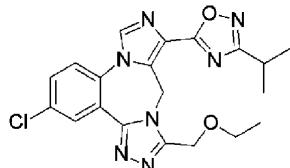
Синтез соединения 285



Соединение 285.

Соединение 256 (0,025 г, 0,08 ммоль) растворяли в дегазированном DMF (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,03 мл, 0,23 ммоль йодбензола, затем 0,06 мл, 0,41 ммоль TEA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 0,04 г, 0,04 ммоль $Pd(PPh_3)_4$ и 0,003 г, 0,015 ммоль CuI и перемешивали в течение 16 ч. Метод LCMS показывал образование продукта m/z 402. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой. Продукт экстрагировали, используя DCM (10,0 мл \times 3). Объединенные DCM слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Неочищенную реакционную смесь очищали на пластинке для preparative TCX, подвижная фаза: $EtOAc/MeOH$. Рассчитанная величина m/z для $C_{22}H_{16}ClN_5O [M+H]^+$: 402; полученная: 402.

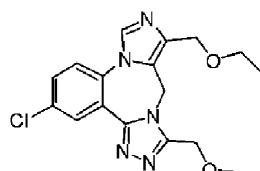
Синтез соединения 254



Соединение 254.

Изобутиронитрил (10,0 г, 144,70 ммоль) растворяли в смеси $EtOH$:вода (150:50 мл, по объему), затем добавляли 10,0 г, 144,70 ммоль гидрохлорида гидроксиламина и 20,0 г, 144,70 ммоль K_2CO_3 . Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. Растворитель испаряли при пониженном давлении, и полученное твердое вещество обрабатывали 150 мл этанола, подвергали воздействию ультразвука, фильтровали и промывали 100 мл этанола. Объединенный фильтрат испаряли при пониженном давлении и отгоняли в виде азеотропа с толуолом (25,0 мл \times 3) с получением 8,1 г N' -гидрокси-2-метилпропимидамида в виде бесцветной жидкой суспензии (54,8% выход). Полученный выше амидоксим (1,37 г, 13,38 ммоль) перед использованием подвергали азеотропной перегонке с толуолом (10 мл \times 5) и растворяли в 20,0 мл безводного THF. В реакционную смесь добавляли тремя порциями 0,27 г, 6,69 ммоль NaN при 0°C и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли 0,5 г, 1,34 ммоль промежуточного соединения A, и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при температуре окружающей среды и кипятили с обратным холодильником при 67°C в течение 90 мин. Растворитель испаряли при пониженном давлении и полученную желтую пасту обрабатывали 25,0 мл водного насыщенного раствора $NaHCO_3$. Осадки фильтровали через воронку и промывали водой 10,0 мл и гексаном 10,0 мл с получением 0,380 г твердого вещества (69,1% выход). Рассчитанная величина m/z для $C_{19}H_{18}ClN_7O_2 [M+H]^+$: 412,0; полученная: 412,1.

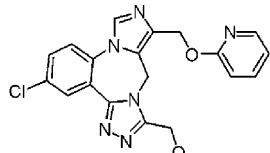
Синтез соединения 215



Соединение 215

Спирт [15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-ил]метанол (полученный в синтезе соединения 256, стадия 1) (34 мг, 0,1025 ммоль) суспендировали в осущенном THF (2 мл). Добавляли HMPA (36,7 мг, 0,205 ммоль), затем этилиодид (0,33 мл) и NaN (41 мг 60% суспензии в масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем нагревали до 70°C в течение ночи. Смесь охлаждали и распределяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу сушили и концентрировали с получением масла, которое очищали колоночной хроматографией (0-10% MeOH в DCM) с получением 3,7 мг соединения 215 в виде масла.

Синтез соединения 274

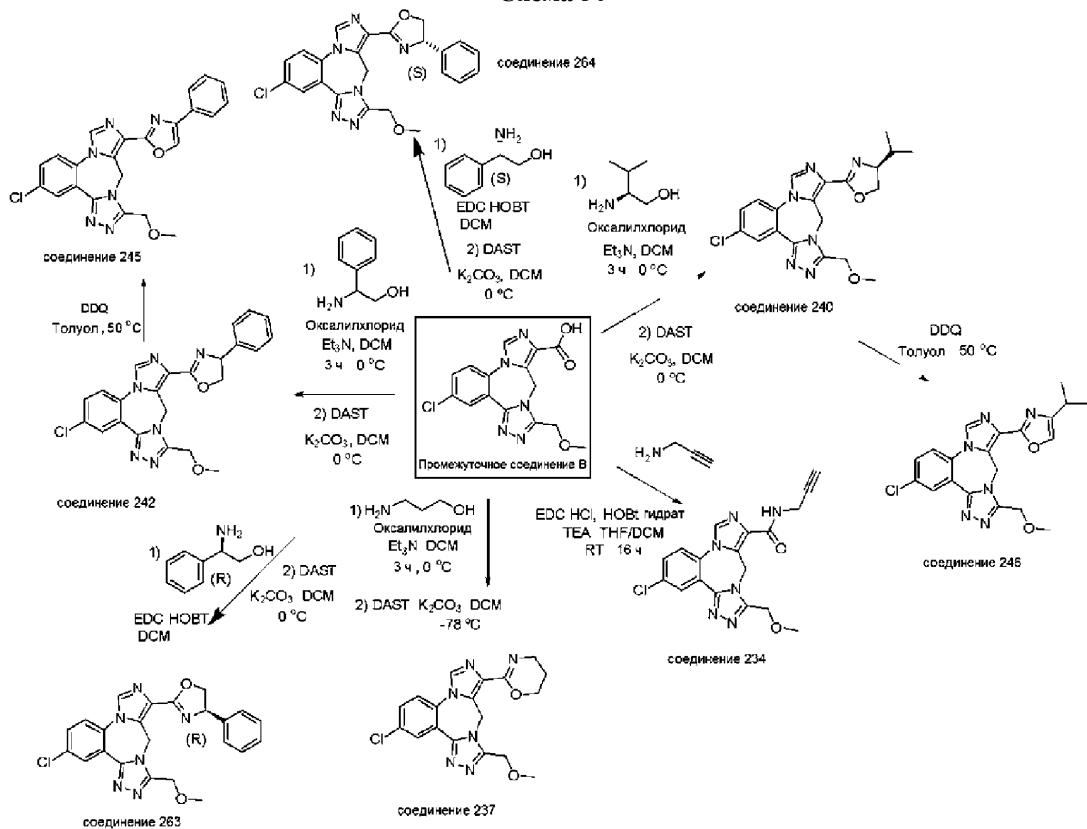


Соединение 274.

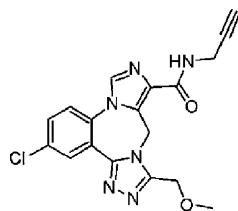
[15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-пентаазатетрацикло[11.4.0^{2,6}.0^{8,12}]гептадека-1(17),3,5,9,11,13,15-гептаен-5-ил]метанол (0,02 г, 0,06 ммоль) растворяли в безводном THF (3,0 мл). Добавляли 0,003 г NaN и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли по каплям 0,012 мл, 0,12 ммоль 2-бромпиридина, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 2 ч. Метод LCMS показывал m/z 409. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃. Продукт экстрагировали, используя DCM (10,0 мл \times 4). Объединенные DCM слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄. Очистку проводили препаративной TCX, подвижная фаза: 95:05, DCM:MeOH. Получали \sim 1,0 мг продукта. Рассчитанная величина m/z для C₂₀H₁₇ClN₆O₂ [M+H]⁺: 409; полученная: 409.

На схеме 30 проиллюстрированы несколько выбранных примеров использования промежуточного соединения В для синтеза новых аналогов.

Схема 30



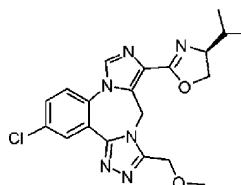
Синтез соединения 234



Соединение 234.

Промежуточное соединение В (0,043 г, 0,12 ммоль), 0,3 ммоль EDC·HCl и 0,048 г, 0,31 ммоль гидрата HOBr растворяли в THF/DCM (1:1, по объему 1,5 мл), затем добавляли 0,09 мл, 0,62 ммоль триметиламина и 0,016 мл, 0,25 ммоль пропаргиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным $MgSO_4$. Испарение органического слоя давало неочищенный продукт ~ 13,0 мг. Неочищенный продукт очищали на пластинке для preparative TCX, подвижная фаза: 5:95, MeOH, этилацетат. Рассчитанная величина m/z для $C_{18}H_{15}ClN_6O_3 [M+H]^+$: 383; полученная: 383,1.

Синтез соединения 240

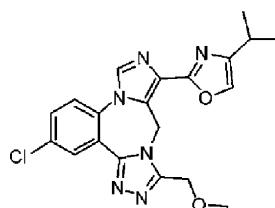


Соединение 240.

Стадия 1. Промежуточное соединение В (0,05 г, 0,15 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). Добавляли 0,05 мл, 0,36 ммоль триметиламина (2,5 экв.), затем 0,024 мл, 0,29 ммоль оксалихлорида (2,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 0,076 мл, 0,7 ммоль аминоспирта (5,0 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным $MgSO_4$. Испарение органического слоя давало 54,1 мг амида. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z : 431

Стадия 2. (2S)-2-амино-3-метилбутил 15-хлор-9-(метоксиметил)-2,4,8,10,11-pentaazatetraacyclo[11.4.0.0^2.6.0^8.12]-heptadeca-1(17),3,5,9,11,13,15-heptae-5-карбоксилат (0,027 г, 0,06 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,016 мл, 0,13 ммоль DAST при 0°C и перемешивали в течение 3 ч при 0-5°C. Метод LCMS указывал на образование продукта. Добавляли 0,04 г твердого K_2CO_3 при 0°C, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным $MgSO_4$. Испарение растворителя давало неочищенный продукт. Очистку проводили на preparative TCX, подвижная фаза: 95:05, DCM:MeOH. Получали 23,7 мг твердого продукта. Рассчитанная величина m/z для $C_{20}H_{21}ClN_6O_2 [M+H]^+$: 413; полученная: 413.

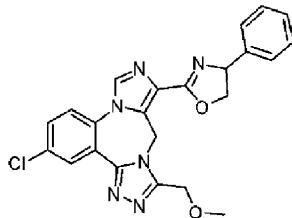
Синтез соединения 246



Соединение 246.

Соединение 240 превращали в соединение 246, используя DDQ, толуол, при 50°C таким же образом, как в соединение 245, с получением 5,5 мг (37%) соединения 246. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z : 411.

Синтез соединения 242

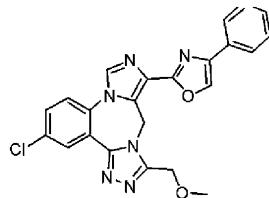


Соединение 242.

Стадия 1. Промежуточное соединение В (0,025 г, 0,07 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). Добавляли 0,03 мл, 0,21 ммоль триметиламина (3,0 экв.), затем 0,015 мл, 0,18 ммоль оксалихлорида (2,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 0,05 г, 0,36 ммоль (R,S)-2-амино-2-фенилэтан-1-ола (5,0 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным MgSO_4 . Испарение органического слоя давало требуемый амид. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z : 465.

Стадия 2. Полученный выше амид (0,034 г, 0,07 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,03 мл, 0,22 ммоль DAST при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Метод LCMS указывал на образование продукта. Добавляли 0,05 г твердого K_2CO_3 при 0°C, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным MgSO_4 . Испарение растворителя давало неочищенный продукт. Очистку проводили препаративной TCX, подвижная фаза: 95:05, DCM:MeOH. Рассчитанная величина m/z для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447; полученная: 447.

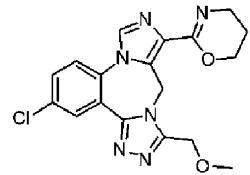
Синтез соединения 245.



Соединение 245.

Соединение 242 (0,015 г, 0,03 ммоль) растворяли в толуоле (1,5 мл). Добавляли 0,009 г, 0,04 ммоль DDQ, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала m/z 447 и продукта m/z 445 в соотношении 1:3. Добавляли дополнительное количество 0,005 г, 0,022 ммоль DDQ, и реакционную смесь перемешивали 50°C в течение 1,5 ч. Метод LCMS указывал на присутствие исходного материала m/z 447 и продукта m/z 445 в соотношении 1:6. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Очистку проводили препаративной TCX, подвижная фаза: 95:05, DCM:MeOH. Выделяли компонент с m/z 445 и получали 9,3 мг твердого соединения (выход 62,4%). Рассчитанная величина m/z для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445; полученная: 445.

Синтез соединения 237



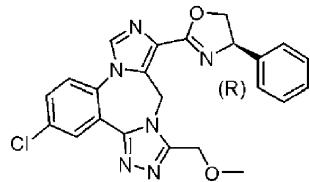
Соединение 237.

Стадия 1. Промежуточное соединение В (0,025 г, 0,07 ммоль) растворяли в 0,009 мл осушенного DCM. Добавляли 0,02 мл, 0,14 ммоль триметиламина, затем 0,11 ммоль оксалихлорида, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 0,028 мл, 0,36 ммоль 3-амино-1-пропанола при 0°C и перемешивали в течение 2,5 ч и затем концентрировали. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z : 403, присутствовало небольшое количество исходного материала.

Стадия 2. Неочищенный амид со стадии 1 (0,018 г, 0,045 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). К реакционной смеси добавляли 0,012 мл, 0,09 ммоль DAST при -78°C и постепенно подогревали до 0°C. Добавляли 0,03 г твердого K_2CO_3 при -78°C, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и сушили над без-

водным $MgSO_4$. Испарение растворителя давало 14,7 мг соединения 237 в виде белого твердого продукта. Рассчитанная величина m/z для $C_{18}H_{17}ClN_6O_2 [M+H]^+$: 385; полученная: 385,1.

Синтез соединения 263

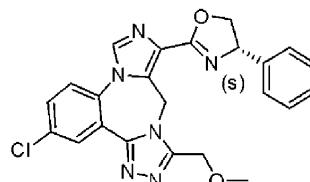


Соединение 263.

Стадия 1. Промежуточное соединение В (0,03 г, 0,09 ммоль), 0,034 г, 0,17 ммоль EDC-HCl и 0,027 г, 0,17 ммоль HOBr \cdot xH₂O растворяли в безводном DCM (2,5 мл). Добавляли 0,024 г, 0,17 ммоль R-($-$)-2-фенилглициниол, и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z 464,9. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и экстрагировали с помощью DCM (10,0 мл \times 3). Объединенные DCM слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Испарение органического слоя давало неочищенный продукт. Получали жидкий сироп. Рассчитанная величина m/z для $C_{23}H_{21}ClN_6O_3 [M+H]^+$: 465; полученная: 464,9.

Стадия 2. Полученный выше амид (0,04 г, 0,086 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). Добавляли 0,03 мл, 0,21 ммоль DAST, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z 446,9. Добавляли 0,06 г твердого K_2CO_3 при 0°C, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл \times 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Испарение растворителя давало неочищенный продукт. Очистку проводили препаративной TCX, подвижная фаза: 95:05, DCM:MeOH. Получали 25,0 мг твердого продукта. Рассчитанная величина m/z для $C_{23}H_{19}ClN_6O_2 [M+H]^+$: 447; полученная: 446,9.

Синтез соединения 264



Соединение 264.

Стадия 1. Промежуточное соединение В (0,03 г, 0,09 ммоль), 0,034 г, 0,17 ммоль EDC-HCl и 0,027 г, 0,17 ммоль HOBr \cdot xH₂O растворяли в безводном DCM (2,5 мл). Добавляли 0,024 г, 0,17 ммоль S-($+$)-2-фенилглициниол, и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z 464,9. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и экстрагировали с помощью DCM (10,0 мл \times 3). Объединенные DCM слои промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Испарение органического слоя давало неочищенный продукт. Получали жидкий сироп. Рассчитанная величина m/z для $C_{23}H_{21}ClN_6O_3 [M+H]^+$: 465; полученная: 464,9.

Стадия 2. Полученный выше амид (0,04 г, 0,086 ммоль) растворяли в осушенном DCM (2,0 мл). Добавляли 0,03 мл, 0,21 ммоль DAST, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Метод LCMS указывал на образование продукта m/z 446,9. Добавляли 0,06 г твердого K_2CO_3 при 0°C, и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM (15,0 мл \times 3). Органический слой промывали солевым раствором, отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Испарение растворителя давало неочищенный продукт. Очистку проводили препаративной TCX, подвижная фаза: 95:05, DCM:MeOH. Получали 26,4 мг твердого продукта. Рассчитанная величина m/z для $C_{23}H_{19}ClN_6O_2 [M+H]^+$: 447; полученная: 446,9.

Соединения 180, 181 и 182 получали, используя метод синтеза, аналогичный методу, используемому для синтеза соединения 168, приведенному на схеме 27.

Соединения 183-193 получали, используя метод синтеза, аналогичный методу, используемому для синтеза соединений 169-179, приведенному на схеме 26.

Соединения 194 и 195 получали, используя метод синтеза, аналогичный методу, приведенному на схемах 21 и 22.

Соединения 196-198 и 206 получали, используя метод синтеза, аналогичный методу, приведенному на схеме 18а.

Соединение 202 получали, получали, используя метод синтеза, аналогичный методу, используемому для синтеза соединения 129, приведенному на схеме 18а.

Соединения 199, 200, 204 и 205 получали, используя метод синтеза, аналогичный методу, приве-

описанные на схемах 28 и 29, аналогично соединению 244.

Соединение 313 получали из соответствующих исходных материалов, используя методы синтеза, описанные на схемах 28 и 29, аналогично соединению 244.

Синтез соединений 305 и 306

Схема 31

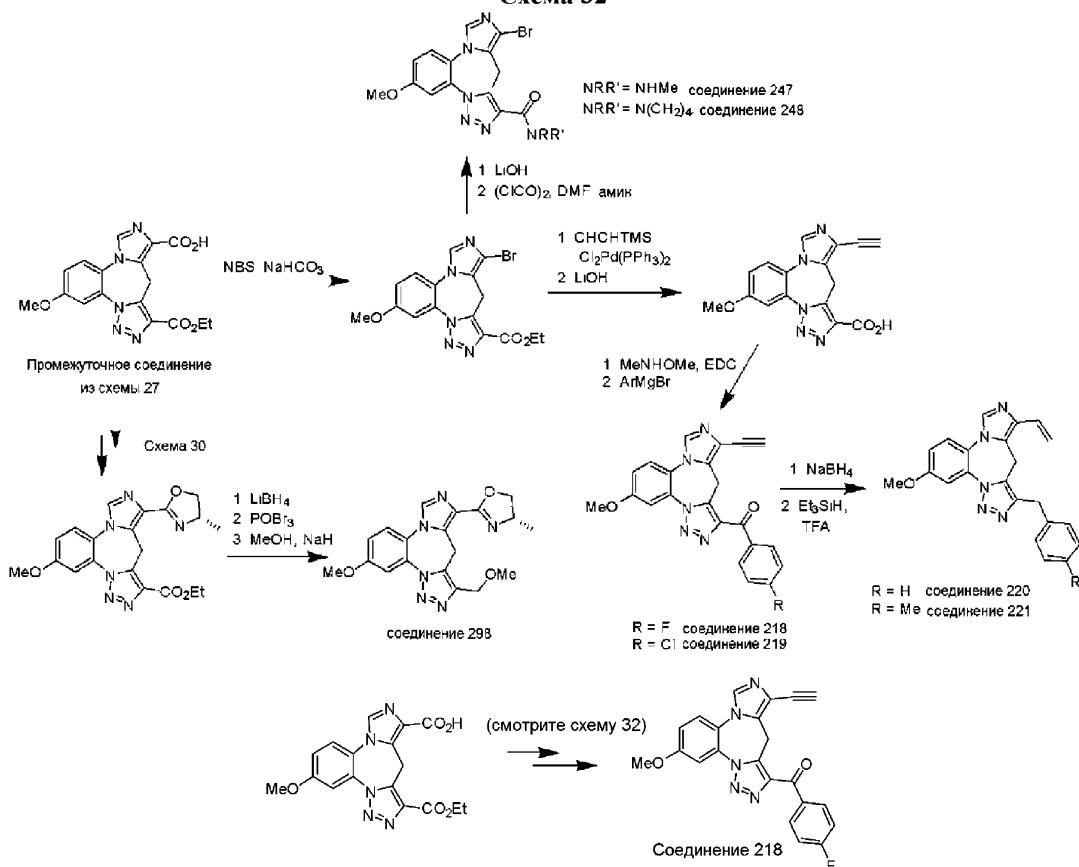


Соединение 288 (0,015 г, 0,042 ммоль) растворяли в безводном THF (3,0 мл). Добавляли 0,003 мл, 0,05 ммоль метилиодида при -78°C, затем 0,05 мл, 0,05 ммоль 1,0 М раствор LDA. Реакционную смесь перемешивали при -78°C и постепенно подогревали при комнатной температуре. Метод LCMS показывал в основном образование продукта *m/z* 368, присутствие непрореагированного исходного материала *m/z* 354 и неизвестного диметилированного продукта *m/z* 382,1. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили и концентрировали. Очистку неочищенной реакционной смеси проводили на пластиинке для препаративной ТСХ, плавкая фаза: EtOAc:гексан 75:25 по объему, с выделением трех фракций. Методом MS было обнаружено, что первая фракция представляет собой исходный материал с величиной *m/z* 354, вторая фракция представляет собой продукт монометильного замещения соединения 305 с величиной *m/z* 368 и третья фракция является продуктом диметильного замещения соединение 306 с величиной *m/z* 382,1. Данные ¹H ЯМР (CDCl₃) подтверждают монометильное замещение на имидазольном кольце. Примечание: данные ¹H ЯМР подтверждение образования продуктов и выделение чистых продуктов.

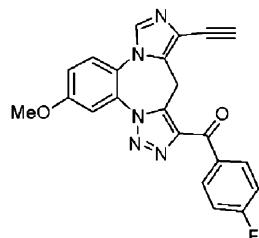
Соединение 216 получали так же, как соединение 129 на схеме 18а. MS: [M+1]=395.

Соединение 217 получали так же, как соединение 129 на схеме 18а. MS: [M+1]=381.

Схема 32



Синтез соединения 218



Соединение 218.

К 5-(этоксикарбонил)-16-метокси-2,3,4,10,12-пента-азатетрацикло[11.4.0.0^{2.6}.0^{8.12}]-гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептает-9-карбоновой кислоте из схемы 27 (0,609 г, 1,65 ммоль), перемешиваемой в DMF (10 мл), при 0°C добавляли NaHCO₃ (0,749 г, 8,9 ммоль) и NBS (0,793 г, 4,45 ммоль). Реакцию проводили при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc, охлаждали до 0°C и осторожно добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия при перемешивании. После прекращения пенообразования, органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали неочищенный бромид, который очищали колоночной хроматографией, используя градиентное элюирование 0-80% EtOAc в гексанах. Получали 424,2 мг (64%) желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=405.

К полученному выше бромиду (286,7 мг, 0,709 ммоль) в толстостенной круглодонной колбе добавляли CuI (121,5 мг, 0,638 ммоль), триметилсилилацетилен (1,04 г, 10,7 ммоль), триэтиламин (0,717 г, 7,09 ммоль), дициклогексил (2',6'-диметоксибифенил-2-ил)fosфин (0,349 г, 0,851 ммоль) и 1,4-диоксан (2,5 мл; дегазированный). Реакционную колбу продували газообразным азотом и добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (298,2 мг, 0,425 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C в герметизированной колбе в течение 16 ч, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили (MgSO₄). Колоночная хроматография на силикагеле фильтрованной и сконцентрированной реакционной смеси, используя градиент 0-100% EtOAc в гексанах, давала 157,9 мг (53%) требуемого продукта триметилсилилацетилен в виде коричневатого твердого вещества. MS: [M+1]=422.

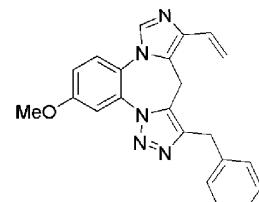
Полученный выше триметилсилилалкин (128,7 мг, 0,305 ммоль) обрабатывали гидроксидом лития (36,6 мг, 1,53 ммоль) в смеси растворителей THF (0,9 мл), вода (0,75 мл) и MeOH (0,15 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем подкисляли до pH 3-4 разбавленной хлористоводородной кислотой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Было обнаружено, что оставшийся осадок в водном слое является продуктом, и его собирали фильтрацией и объединяли с продуктом, выделенным из органического слоя, с получением 95,6 мг кислоты в виде желтоватого твердого вещества.

К кислоте (95,6 мг, 0,298 ммоль) в THF (1,3 мл) и дихлорметане (1,3 мл) добавляли N,O-диметилгидрохлорид гидроксиламина (232,4 мг, 2,38 ммоль), гидрохлорид EDC (456,7 мг, 2,38 ммоль), гидрат HOBr (91,2 мг) и триэтиламин (0,833 мл, 5,93 ммоль). После 16 ч перемешивания реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×), объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили (MgSO₄). Фильтрация и последующее удаление растворителя давали 104,8 мг амида в виде желтоватого твердого вещества.

К полученному выше амиду Вайнреба (20,1 мг, 0,0552 ммоль), перемешиваемому в безводном THF (0,8 мл) и охлаждаемому на ледяной бане с солью, медленно добавляли раствор 4-фторфенилмагния бромида (1 M THF; 0,828 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с помощью EtOAc (3×), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили (MgSO₄). Практическая ТХ фильтрованной сконцентрированной смеси с использованием 5% MeOH в DCM давала 2,0 мг соединения 218 в виде желтовато-белого твердого вещества. MS: [M+1]=400.

Соединение 219 получали аналогично соединению 218, как показано на схеме 32. MS: [M+1]=416.

Синтез соединения 220

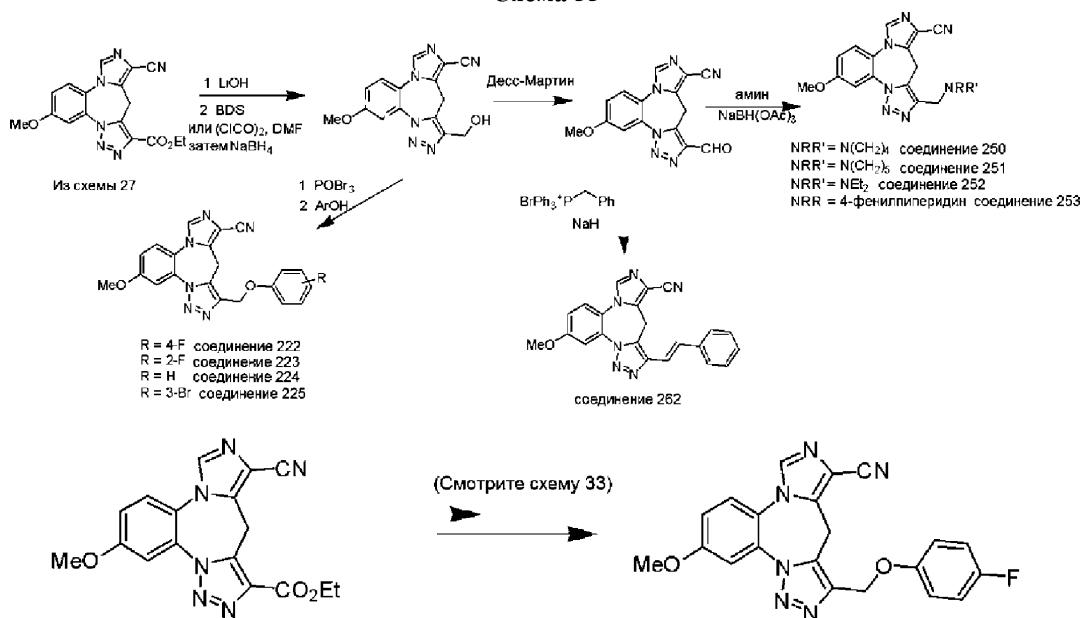


Соединение 220.

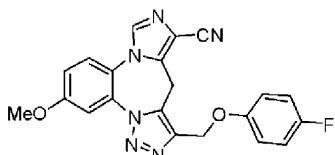
5-Бензоил-9-этинил-16-метокси-2,3,4,10,12-пентааза-тетрацикло[11.4.0.0^{2,6}.0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептает (90,3 мг, 0,237 ммоль), полученный так же, как соединение 218, перемешивали в THF (1,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли NaBH₄ (26,8 мг, 0,71 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь гасили с помощью NH₄Cl в течение 5 мин и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом давали прозрачное вязкое масло, которое обрабатывали триэтилсиланом (241,9 мг, 2,08 ммоль) и трифторуксусной кислотой (0,32 мл) в DCM (1,5 мл) в течение 3 ч. Реакционную смесь помещали в роторный испаритель для удаления растворителя, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Препартивная ТСХ фильтрованного концентрата с использованием 2% MeOH в DCM/EtOAc (1:1) давала 2,5 мг соединения 220 в виде прозрачного пленкообразного твердого вещества. MS: [M+1]=370.

Соединение 221 получали аналогично соединению 220, как показано на схеме 32. MS: [M+1]=384.

Схема 33



Синтез соединения 222



Соединение 222

Соединение 222.

Цианосодержащий эфир (407,1 мг, 1,16 ммоль) обрабатывали гидроксидом лития (83,5 мг, 3,49 ммоль) в смеси растворителей THF (6 мл), вода (5 мл) и MeOH (1 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали под вакуумом, подкисляли до pH 3-4 разбавленной HCl и охлаждали при 0°C. Осадок собирали фильтрацией, промывали небольшим количеством воды и сушили с получением 271,9 мг (73%) кислоты в виде сероватого твердого вещества. Эту кислоту (271,9 мг) суспендировали и перемешивали в THF (2 мл) при 0°C, затем добавляли по каплям раствор комплекса борана с диметилсульфидом (2 М THF; 8,4 мл). Реакцию проводили при температуре окружающей среды в течение ночи, охлаждали на ледяной бане, гасили с помощью MeOH (10 мл) в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом. Полученный твердый остаток распределяли между DCM и насыщенным водным раствором NaHCO₃ и перемешивали в течение 20 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали 137,8 мг неочищенного спиртового продукта в виде желтоватого воскообразного твердого вещества.

Полученный выше спирт (137,8 мг) обрабатывали оксибромидом фосфора (256,3 мг, 0,894 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения на ледяной бане, реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл) и EtOAc (15 мл) при перемешивании в течение приблизительно 20 мин. Щелочной водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc

(2×). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом давали неочищенный первичный бромид в виде твердой пасты, которую хранили на холде и при необходимости использовали без дополнительной очистки.

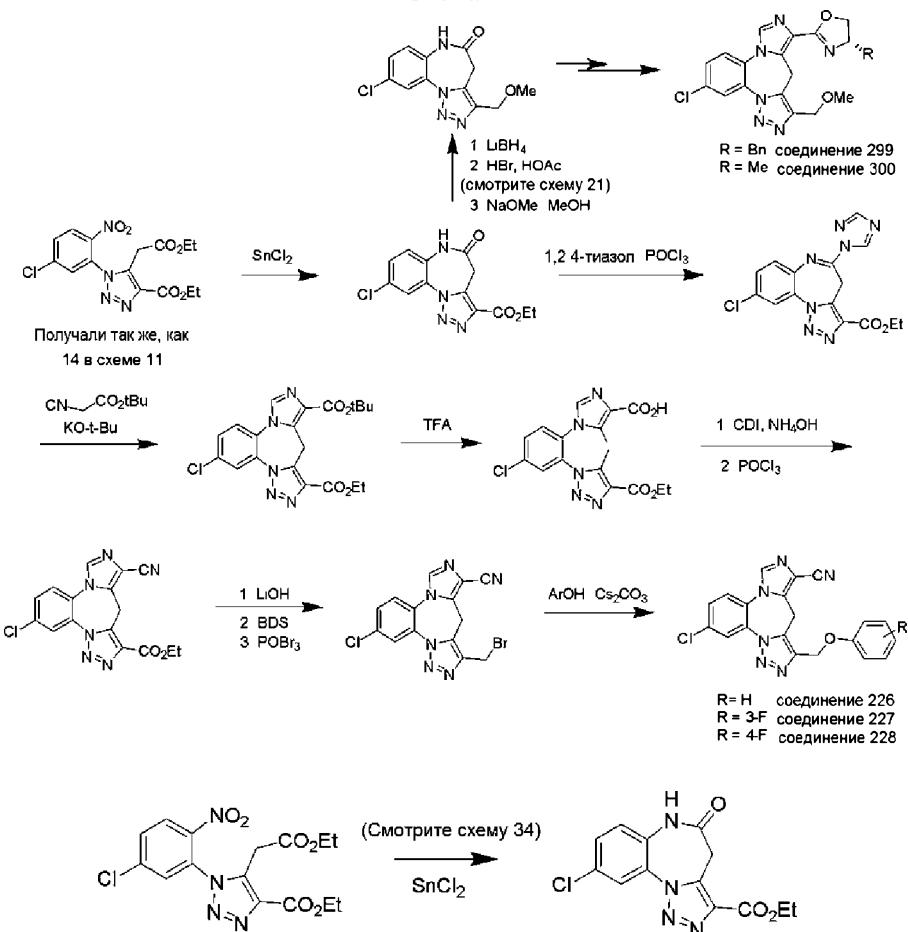
Полученный выше неочищенный бромид (27,0 мг, 0,0727 ммоль) обрабатывали 4-фторфенолом (65,2 мг, 0,585 ммоль) и карбонатом цезия (47,4 мг, 0,145 ммоль) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью $EtOAc$, промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Препаративная ТСХ фильтрованного концентрата с использованием 5% $MeOH$ в $DCM/EtOAc$ (1:1) давала 1,2 мг соединения 222 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=403$.

Соединение 223 получали аналогично соединению 222, как показано на схеме 33. MS: $[M+1]=403$.

Соединение 224 получали аналогично соединению 222, как показано на схеме 33. MS: $[M+1]=385$.

Соединение 225 получали аналогично соединению 222, как показано на схеме 33. MS: $[M+1]=464$.

Схема 34



Этил 1-(5-хлор-2-нитрофенил)-5-(2-этокси-2-оксо-этил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (21,2 г, полученный аналогично соединению 14 на схеме 11) обрабатывали гидратом хлорида олова(II) (60 г) в смеси растворителей $EtOAc/EtOH$ (1:2, 300 мл) при 70°C в течение 3 ч. Добавляли HCl (40 мл, 37%) и продолжали нагревание в течение 3 дней. Добавляли дополнительное количество гидрата хлорида олова (II) (25 г) и HCl (15 мл) и продолжали нагревание в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали при пониженном давлении до коричневатого масла, разбавляли с помощью $EtOAc$ (250 мл) и осторожно подщелачивали до pH 8-9 раствором карбоната натрия. Водный слой отделяли и экстрагировали два раза с помощью $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Фильтрация и удаление растворителя с последующей перекристаллизацией в $MeOH$ давали 3,3 г (51%) циклизированного моноэфира в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[M+1]=307$.

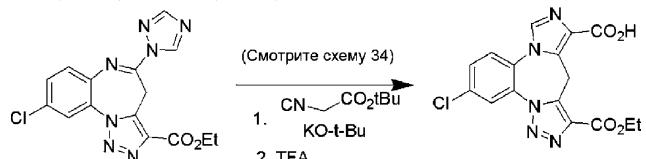
Получение трет-бутилизоцианоацетата.

К суспензии гидрохлорида трет-бутилиглицинат (10,0 г, 60 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли EDC·HCl (14,9 г, 78 ммоль) и триэтиламин (12,5 мл, 89,8 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -50°C, медленно добавляли муравьиную кислоту (3,4 мл, 89,8 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч, затем при 4°C в течение 3 ч. Добавляли воду (150 мл). После 30 мин перемешивания водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Фильтрация и удаление растворителя при пониженном давлении давали 10 г (100%) формиламида в виде прозрачного вязкого масла.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,23 (1H, с), 6,17 (1H, уш. с), 3,98 (2H, д, $J=5,5$ Гц) и 1,48 (9H, с).

К раствору формиламида (10,5 г, 66 ммоль) в DCM (180 мл) добавляли триэтиламин (36,8 мл, 264 ммоль). Раствор охлаждали на ледяной бане с солью и медленно добавляли POCl_3 (7,4 мл, 79,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на охлаждающей бане в течение 1 ч. Затем к охлажденной реакционной смеси добавляли карбонат натрия (7,7 г, 72,6 ммоль) в воде (90 мл). Через 15 мин охлаждающую баню удаляли, и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя при пониженном давлении давали 7,9 г (84%) трет-бутилизоцианоацетата в виде темно-коричневой жидкости.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,12 (2H, с) и 1,51 (9H, с).



Раствор трет-бутилизоцианоацетата (1,51 г, 10,7 ммоль) в DMF (43 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Добавляли трет-бутиксид калия (1,05 к, 9,4 ммоль; уплотненный). После одного часа перемешивания при -50°C , к полученному красноватому прозрачному раствору добавляли промежуточное соединение 1,2,4-триазола (2,32 г, 6,48 ммоль; полученное аналогично соединению 20 на схеме 11), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (15 мл), и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (5×), промывали солевым раствором и сушили (MgSO_4). Хроматография на силикагеле фильтрованного концентрата с использованием градиента 0-100% EtOAc в гексанах давала 2,5 г (89%) продукт трет-бутилового эфира имидазола в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1\text{-tBu}]=374$.

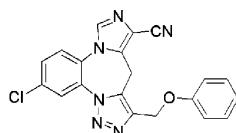
Полученный выше трет-бутиловый эфир имидазола (1,1 г, 2,56 ммоль) обрабатывали трифторуксусной кислотой (13 мл) в DCM (13 мл) в течение 3 ч или до тех пор, пока весь исходный трет-бутиловый эфир не гидролизовался. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаточную TFA удаляли путем повторного добавления и испарения толуола. Продукт кислоты получали в виде темно-коричневого вязкого маслянистого материала и использовали без дополнительной очистки. MS: $[\text{M}+1]=374$.



Этил 16-хлор-9-циано-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11,4,0,0^{2,6}0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептает-5-карбоксилат (477 мг, 1,34 ммоль); полученный аналогично этил 9-циано-16-метокси-2,3,4,10,12-пентаазатетрацикло[11,4,0,0^{2,6}0^{8,12}]-гептадека-1(17),3,5,8,10,13,15-гептает-5-карбоксилату (на схеме 27) обрабатывали гидроксидом лития (80,5 мг, 3,36 ммоль) в смеси растворителей THF (6 мл), вода (5 мл) и MeOH (1 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подкисляли до pH 3-4 разбавленной HCl и охлаждали до 0°C . Осадок собирали фильтрацией, промывали небольшим количеством воды и затем сушили с получением 396,2 мг неочищенного продукта триазолокарбоновой кислоты, MS: $[\text{M}+1]=327$.

К суспензии полученной выше неочищенной кислоты (396,2 мг) в безводном THF (7 мл) при 0°C добавляли по каплям комплекс борана с диметилсульфидом (10,9 мл; 2 М THF). Реакцию проводили при температуре окружающей среды в течение ночи, и реакционную смесь охлаждали до 0°C , затем медленно гасили с помощью MeOH . После 30 мин перемешивания реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную суспензию обрабатывали с помощью MeOH , который затем удаляли под вакуумом. Этот процесс повторяли несколько раз. Полученный остаток затем обрабатывали 5% MeOH в DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×), объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя давали смесь неочищенного продукта спирта ($[\text{M}+1]=313$) и соответствующего первичного амида вследствие гидролиза цианогруппы ($[\text{M}+1]=331$). Получали 388,8 мг этой неочищенной смеси и использовали ее без дополнительной очистки.

Полученную выше смесь спирта (388,8 мг) обрабатывали оксибромидом фосфора (2,02 г) в 1,4-диоксане (10 мл) при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (15 мл). После 20 мин перемешивания реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×), промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя при пониженном давлении давали неочищенный бромид в виде вязкой пасты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



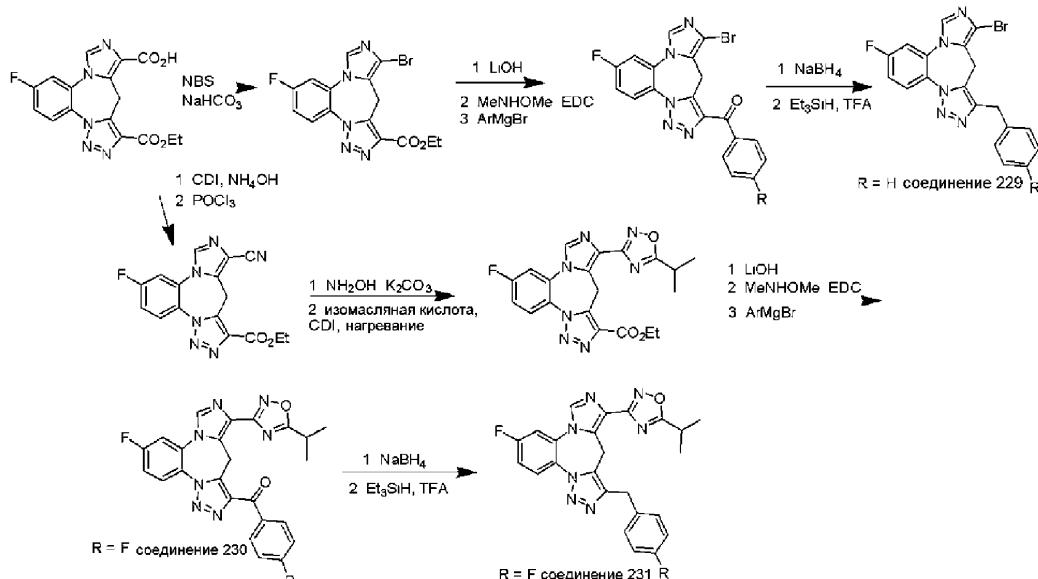
Соединение 226.

Соединение 226 получали аналогично соединению 222 на схеме 33, используя полученный выше бромид. MS: [M+1]=389.

Соединение 227 получали таким же образом, как соединение 226, изображенное на схеме 34. MS: [M+1]=407.

Соединение 228 получали таким же образом, как соединение 226, изображенное на схеме 34. MS: [M+1]=407.

Схема 35



Синтез соединения 229.

Бензиловый аналог 229, показанный на схеме 35, получали аналогично бензильному соединению 220 на схеме 32. MS: [M+1]=411.

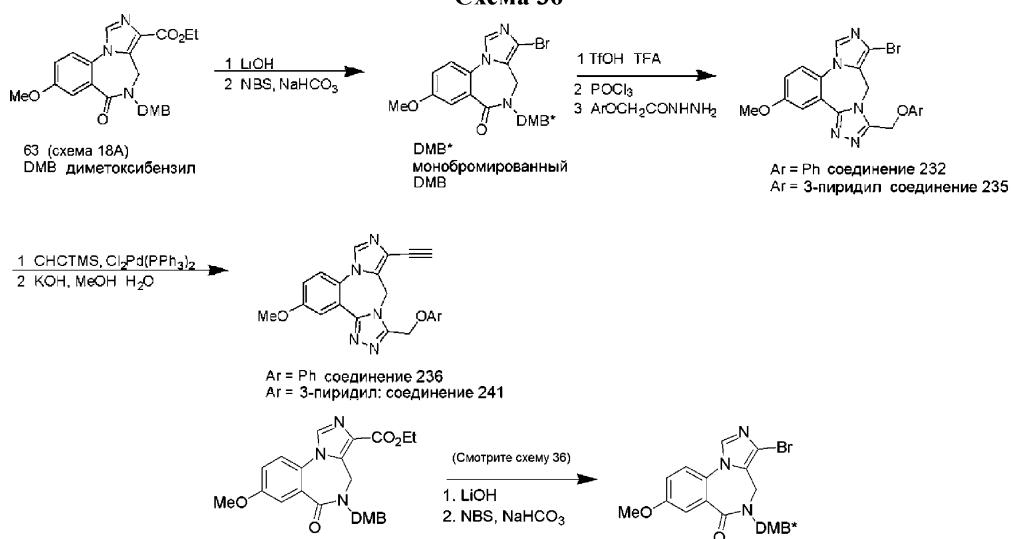
Синтез соединения 230.

Кетоновый аналог 230, показанный на схеме 35, получали аналогично кетону 218 на схеме 32. MS: [M+1]=474.

Синтез соединения 231.

Бензиловый аналог 231, показанный на схеме 35, получали аналогично соединению бензила 220 на схеме 32. MS: [M+1]=460.

Схема 36



Соединение 63 (0,805 г, 1,78 ммоль; из схемы 18а) обрабатывали гидроксидом лития (0,128 г, 5,34 ммоль) в смеси растворителей THF (6 мл), вода (5 мл) и MeOH (1 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом, подкисляли до pH 3-4 разбавленной

HCl. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 0,638 г кислоты в виде желтого твердого вещества. MS: [M+1]=424.

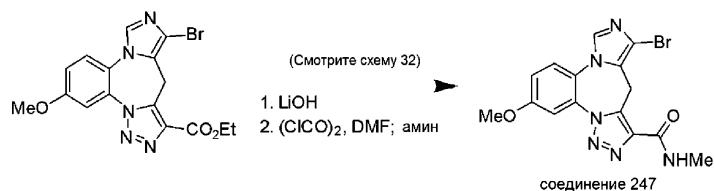
Полученную выше кислоту (0,638 г, 1,5 ммоль) обрабатывали NBS (1,61 г, 9 ммоль) и NaHCO₃ (1,51 г, 18 ммоль) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно и медленно добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Экстрагировали с помощью EtOAc (2×), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Хроматография на силикагеле фильтрованного концентрата с градиентом 0-100% EtOAc в гексанах давала 0,580 г (72%) дибромированного продукта в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=538.

Соединение 232 получали аналогично соединению 55 на схеме 18a, используя полученный выше бромид. MS: [M+1]=439.

Соединение 235 получали аналогично соединению 55 на схеме 18a, используя полученный выше бромид. MS: [M+1]=440.

Соединение 236. Алкиновый фрагмент получали аналогично соединению 161 на схеме 21. MS: [M+1]=384.

Соединение 241. Алкиновый фрагмент получали аналогично соединению 161 на схеме 21. MS: [M+1]=385.



Синтез соединения 247.

Эфир бромида (13,9 мг, 0,0344 ммоль) обрабатывали гидроксидом лития (10 мг) в смеси растворителей THF (0,3 мл), вода (0,25 мл) и MeOH (0,05 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом, подкисляли до pH 3-4 разбавленной HCl и охлаждали до 0°C. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 9,5 мг (74%) кислоты в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: [M+1]=377.

К полученной кислоте (5,1 мг, 0,0136 ммоль), перемешиваемой в DCM (0,15 мл), добавляли оксалилхлорид (8,6 мг, 0,0678 ммоль) и DMF (5 мкл). После 2 ч перемешивания растворитель и избыток реагента удаляли под вакуумом. Полученный остаток ресуспензировали в DCM (0,15 мл), охлаждали на ледяной бане с солью и добавляли по каплям этанольный раствор метиламина (100 мкл; 33%). После 20 мин перемешивания реакционную смесь наносили на пластинку для preparative ТСХ и выделяли продукт, используя 5% MeOH в DCM в качестве элюента. Получали 4,3 мг (81%) соединения 247 в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=390.

Соединение 248 получали аналогично соединению 247, как показано на схеме 32. MS: [M+1]=430.



К кислоте (108,0 мг, 0,335 ммоль), суспендированной в DCM (2 мл), при 0°C медленно добавляли оксалилхлорид (170,1 мг, 1,34 ммоль), затем DMF (20 мкл). После окончания выделения пузырьков, ледяную баню удаляли и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель и избыток реагента удаляли под вакуумом. Полученное светло-коричневое твердое вещество охлаждали до 0°C. Добавляли раствор NaBH₄ (2,2 мл; 1,5 М в метоксиэтилкисетане). Через 30 мин реакционную смесь гасили с помощью 1N HCl (0,2 мл), и перемешивание продолжали до тех пор, пока не прекращалось выделение пузырьков. Добавляли EtOAc (10 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×), объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя давали 97,0 мг (94%) спирта в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=309.

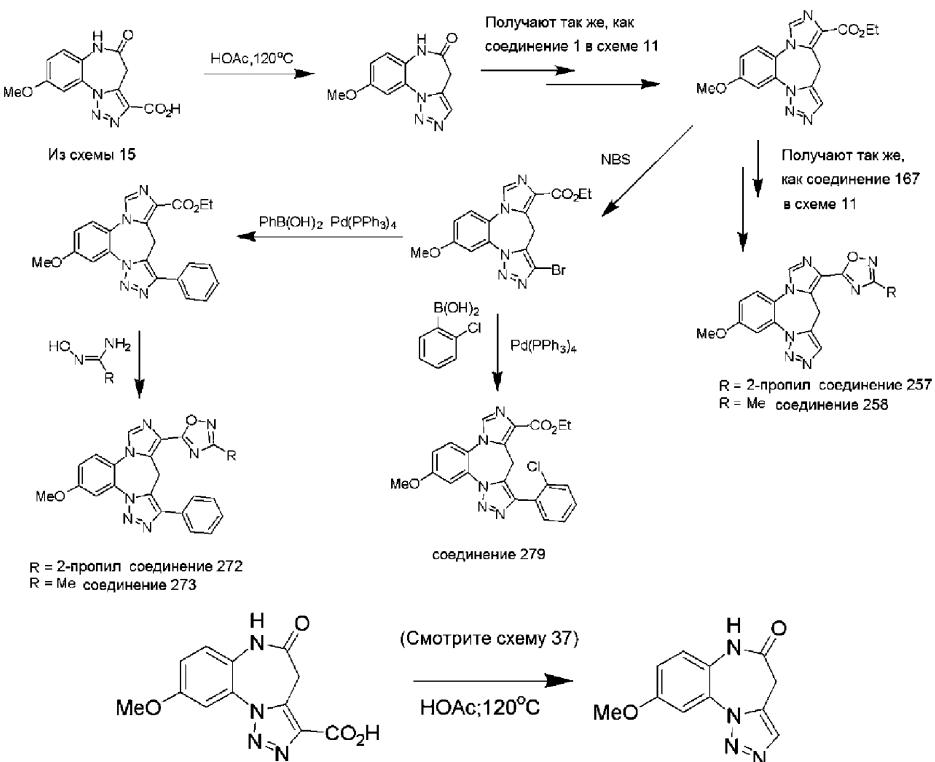
Полученный выше спирт (97,0 мг, 0,315 ммоль) обрабатывали реактивом Десса-Мартина (266,9 мг, 0,629 ммоль) в DCM (2 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (3×), объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя при пониженном давлении давали количественный выход неочищенного альдегида в виде коричневатого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки.

Соединение 250 получали аналогично соединению 48 на схеме 16, используя полученный выше альдегид, как показано на схеме 33. MS: [M+1]=362.

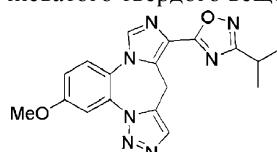
Соединение 251 получали аналогично соединению 250, как показано на схеме 33. MS: [M+1]=376.

Соединение 252 получали аналогично соединению 250, как показано на схеме 33. MS: [M+1]=364. Соединение 253 получали аналогично соединению 250, как показано на схеме 33. MS: [M+1]=452.

Схема 37



Кислоту (16 на схеме 15, X=OMe; 258,1 мг, 0,941 ммоль) обрабатывали уксусной кислотой (2 мл) при 120°C в течение 5 ч. Растворитель затем удаляли под вакуумом. Твердый остаток обрабатывали в воде (7 мл) ультразвуком, фильтровали, промывали водой и сушили с получением 158,4 мг (73%) декарбоксилированного продукта в виде коричневатого твердого вещества. MS: [M+1]=231.

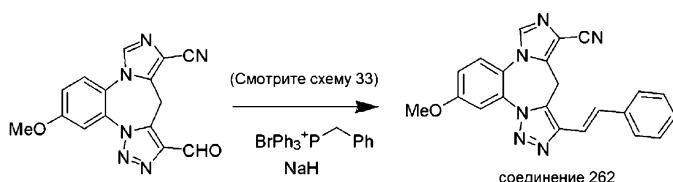


Соединение 257.

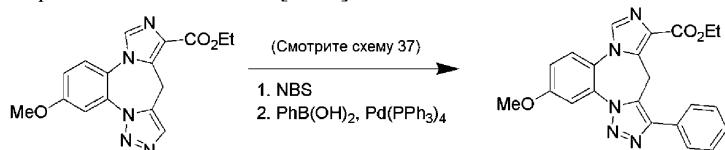
Соединение 257 получали таким же образом, как соединение 167 на схеме 11. MS: [M+1]=364.

Соединение 258 получали таким же образом, как соединение 167 на схеме 11. MS: [M+1]=336.

Синтез соединения 262



Бензилтрифенилfosфония бромид (29,0 мг, 0,0669 ммоль) перемешивали в THF (0,5 мл) при охлаждении на ледяной бане со льдом. Добавляли гидрид натрия (4,12 мг, 0,103 ммоль; 60% суспензия в масле). После 20 мин перемешивания добавляли альдегид (15,8 мг, 0,0515 ммоль). Реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры в течение 4 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH4Cl, экстрагировали с помощью EtOAc (3×), промывали солевым раствором и сушили над MgSO4. Соединение 262 выделяли повторными препаративными ТСХ, используя 2% MeOH в DCM. Выделяли 1,1 мг в виде белого твердого вещества. MS: [M+1]=381.



Исходный эфир (76,4 мг, 0,235 ммоль) обрабатывали N-бромуксусным амидом (83,6 мг, 0,470 ммоль) в ацетонитриле (2,3 мл) при комнатной температуре в течение трех дней. В реакционную смесь добавляли

насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. После 15 мин перемешивания, водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Бромидный продукт выделяли препаративной TCX, используя гексаны:EtOAc=1:3 в качестве элюирующего растворителя. Получали 50,2 мг (52%) в виде светло-коричневого пенообразного твердого соединения. MS: [M+1]=405.

К полученному выше бромиду (24,1 мг, 0,0596 ммоль) в атмосфере азота добавляли фенилбороно-ую кислоту (10,3 мг, 0,083 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (6,9 мг, 0,006 ммоль), диметоксиэтан (0,69 мл; дегазированный) и водный раствор Na_2CO_3 (77 мкЛ; 2 М). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Препартивная TCX с гексанами:EtOAc=1:3 давала 17,2 мг (72%) продукта реакции сочетания Сузуки в виде желтоватого аморфного материала. MS: [M+1]=402.

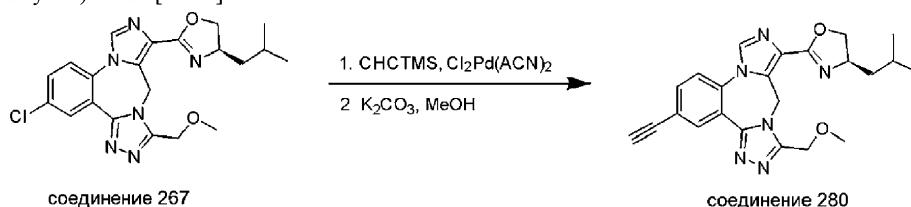
Синтезы соединений 272, 273 и 277.

Соединение 272 получали аналогично соединению 167 на схеме 11, исходя из полученного выше эфира имидазола. MS: [M+1]=440.

Соединение 273 получали аналогично соединению 167 на схеме 11, исходя из полученного выше эфира имидазола. MS: [M+1]=412.

Соединение 277 получали аналогично соединению 167 на схеме 11. MS: [M+1]=378.

Соединение 279 получали реакции сочетания Сузуки таким же образом, как это подробно описано выше (см. схему 37). MS: [M+1]=436.



Синтез соединения 280.

К соединению 267 (11,7 мг, 0,0274 ммоль) в атмосфере азота добавляли дициклогексил[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (7,8 мг, 0,0164 ммоль), карбонат цезия (22,3 мг, 0,0685 ммоль) и ацетонитрил (0,30 мл). Реакционную колбу продували газообразным азотом и добавляли дихлор-бис-(ацетонитрил)палладий (II) (1,42 мг, 0,0055 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли триметилсилилацетилен (80,7 мг, 0,822 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×), объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Препартивная TCX фильтрованного концентрата, используя 5% MeOH в DCM/EtOAc (1:1), давала 4,1 мг производное триметилсилилацетилен в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=489.

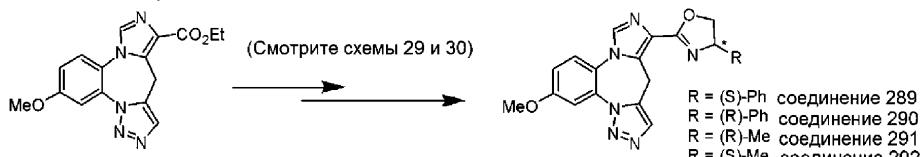
Полученный выше триметилсилилацетилен (4,1 мг, 0,0084 ммоль) обрабатывали карбонатом калия (1,2 мг, 0,0084 ммоль) в метаноле (0,2 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. Препартивная TCX, используя 7% MeOH в DCM/EtOAc (1:1) в качестве элюирующего растворителя, давала 1,6 мг соединения 280 в виде желтоватого твердого вещества. MS: [M+1]=417.

Синтезы соединений 284, 301 и 302.

Соединение 284 получали аналогично соединению 280, исходя из соединения 240. MS: [M+1]=403.

Соединение 301 получали аналогично соединению 280, исходя из соединения 264. MS: [M+1]=437.

Соединение 302 получали аналогично соединению 280, исходя из соединения 245. MS: [M+1]=435.



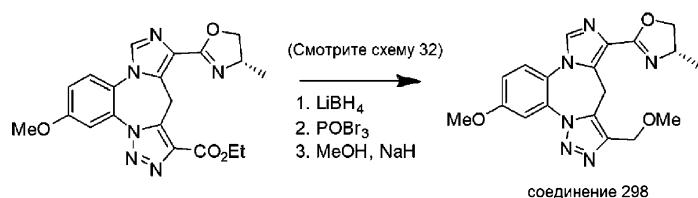
Синтезы соединений 289, 290, 291 и 292.

Соединение 289 получали аналогично соединению 263, как показано на схеме 30. MS: [M+1]=399.

Соединение 290 получали аналогично соединению 263, как показано на схеме 30. MS: [M+1]=399.

Соединение 291 получали аналогично соединению 243, как показано на схеме 29. MS: [M+1]=337.

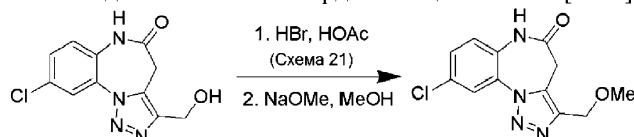
Соединение 292 получали аналогично соединению 243, как показано на схеме 29. MS: [M+1]=337.



Синтез соединения 298.

Эфир (107,9 мг, 0,264 ммоль) в THF (2,4 мл) обрабатывали раствором боргидрида лития (0,264 мл; 2 М THF) при 0°C. Реакционную смесь подогревали до температуры окружающей среды в течение 4 ч, затем медленно гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали с помощью EtOAc (4×), промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя давали 77,3 мг (86%) спирта в виде желтоватого твердого вещества.

Полученный выше спирт (16,4 мг, 0,0448 ммоль) обрабатывали оксибромидом фосфора (25,7 мг, 0,0895 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C, гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл) в течение 20 мин и экстрагировали с помощью EtOAc (3×), промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Фильтрация и сушка давали 16,6 мг желтоватого твердого вещества, которое растворяли в безводном MeOH (18 мкл) и THF (0,35 мл). Охлаждали до 0°C и добавляли NaN (9,2 мг; 60% суспензию). После 2 ч перемешивания при 0°C, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали с помощью EtOAc (3×), промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Препаративная TCX, используя 10% MeOH в DCM, давала 0,8 мг соединения 298 в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=381$.



Исходный спирт (616 мг) превращали в соответствующий бромид, как это было описано ранее (см. схему 21). Полученный неочищенный бромид растворяли в безводном метаноле (23 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли порциями NaN (932 мг; 60% суспензию). После прекращения выделения пузырьков, реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали с помощью 2N HCl (11 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, и требуемый метиловый эфир выделяли хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование 0-10% MeOH в DCM. Собирали 217 мг в виде желтоватого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=279$.



Синтезы соединений 299 и 300.

Соединение 299 получали аналогично соединению 289, используя полученное выше промежуточное соединение метилового эфира. MS: $[\text{M}+1]=461$.

Соединение 300 получали аналогично соединению 289, используя полученное выше промежуточное соединение метилового эфира. MS: $[\text{M}+1]=385$.

Соединения 180-313 подвергали анализу методами MS (масс-спектрометрии) и ^1H -ЯМР. Данные анализа методом MS приведены ниже в табл. 5.

Таблица 5
Данные анализов соединений 180-313 методом MS (масс-спектрометрии)

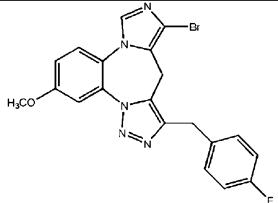
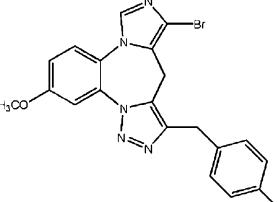
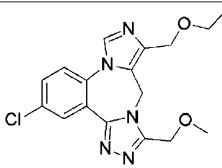
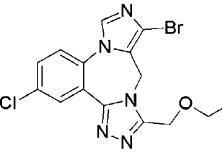
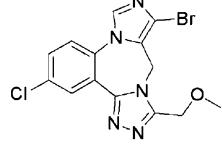
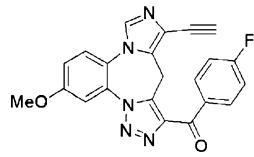
Соединение №	Структура	Наблюдаемый MS (M+1)
180		460
181		460
182		442
183		502
184		502
185		459

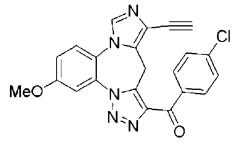
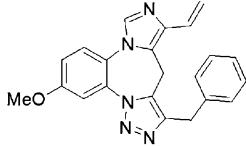
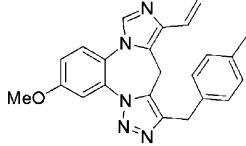
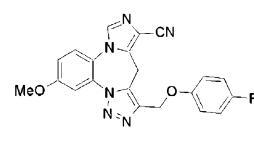
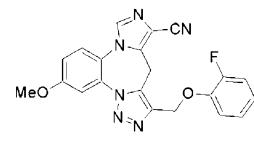
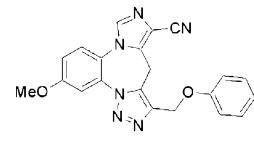
186		396
187		410
188		476
189		476
190		486
191		403
192		441

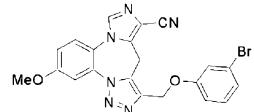
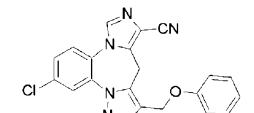
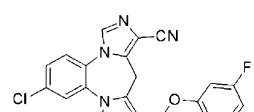
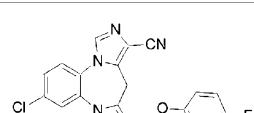
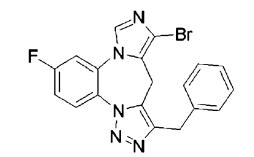
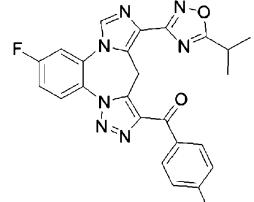
193		453
194		440
195		458
196		403
197		389
198		384
199		426

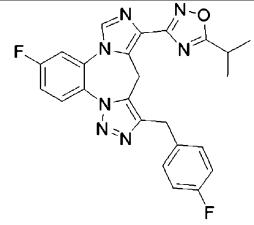
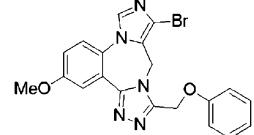
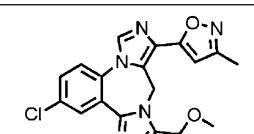
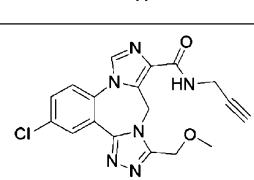
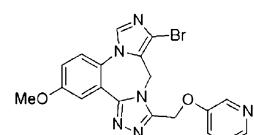
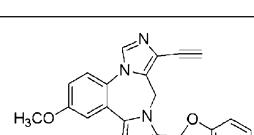
200		414
201		450
202		443
203		485
204		436
205		388
206		412

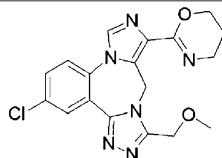
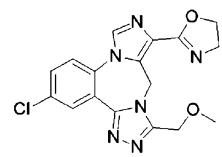
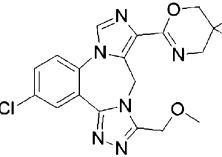
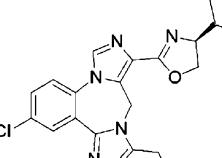
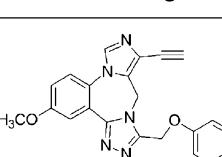
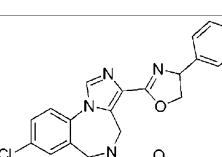
207		369
208		403
209		403
210		370
211		347
212		423

213		441
214		437
215		360
216		395
217		381
218		400

219		416
220		370
221		384
222		403
223		403
224		385

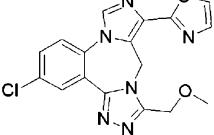
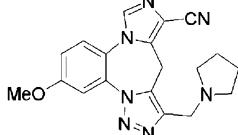
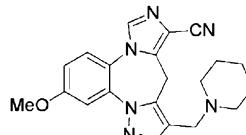
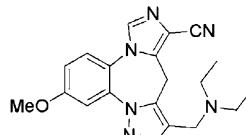
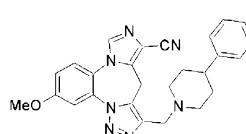
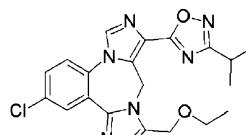
225		464
226		389
227		407
228		407
229		411
230		474

231		460
232		439
233		383
234		383
235		440
236		384

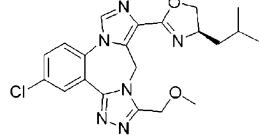
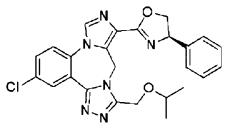
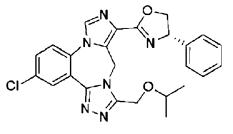
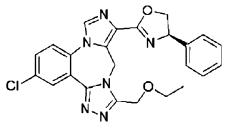
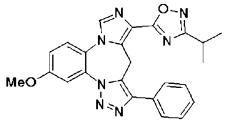
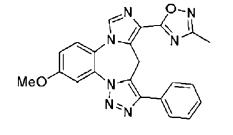
237		385
238		371
239		413
240		413
241		385
242		447

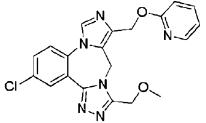
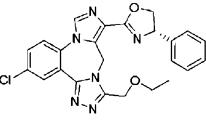
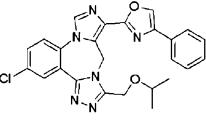
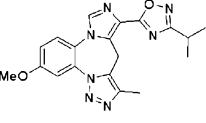
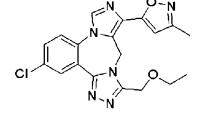
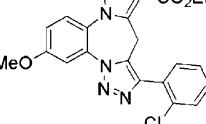
243		385
244		383
245		445
246		411
247		390
248		430

249		369
250		362
251		376
252		364
253		452
254		426

249		369
250		362
251		376
252		364
253		452
254		426

261		340
262		381
263		447
264		447
265		461
266		467

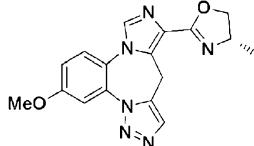
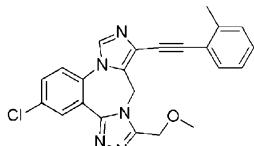
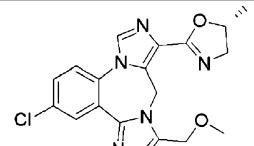
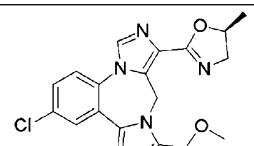
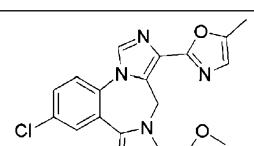
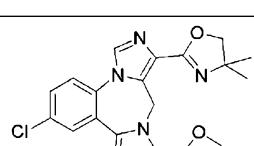
267		427
268		475
270		475
271		461
272		440
273		412

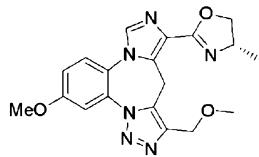
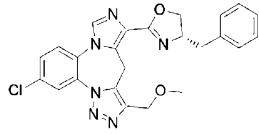
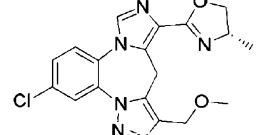
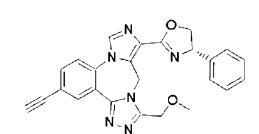
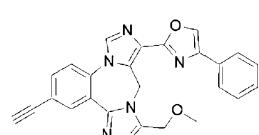
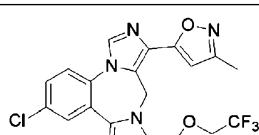
274		409
275		461
276		473
277		378
278		397
279		436

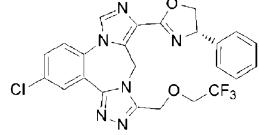
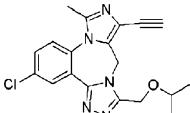
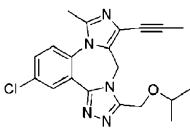
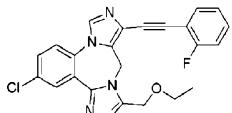
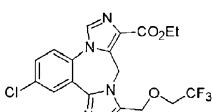
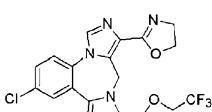
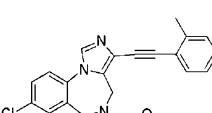
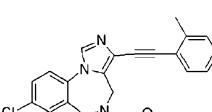
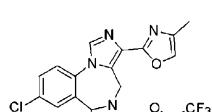
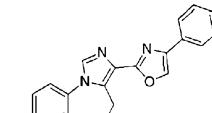
280		417
281		411
282		385
283		385
284		403
285		402

036844

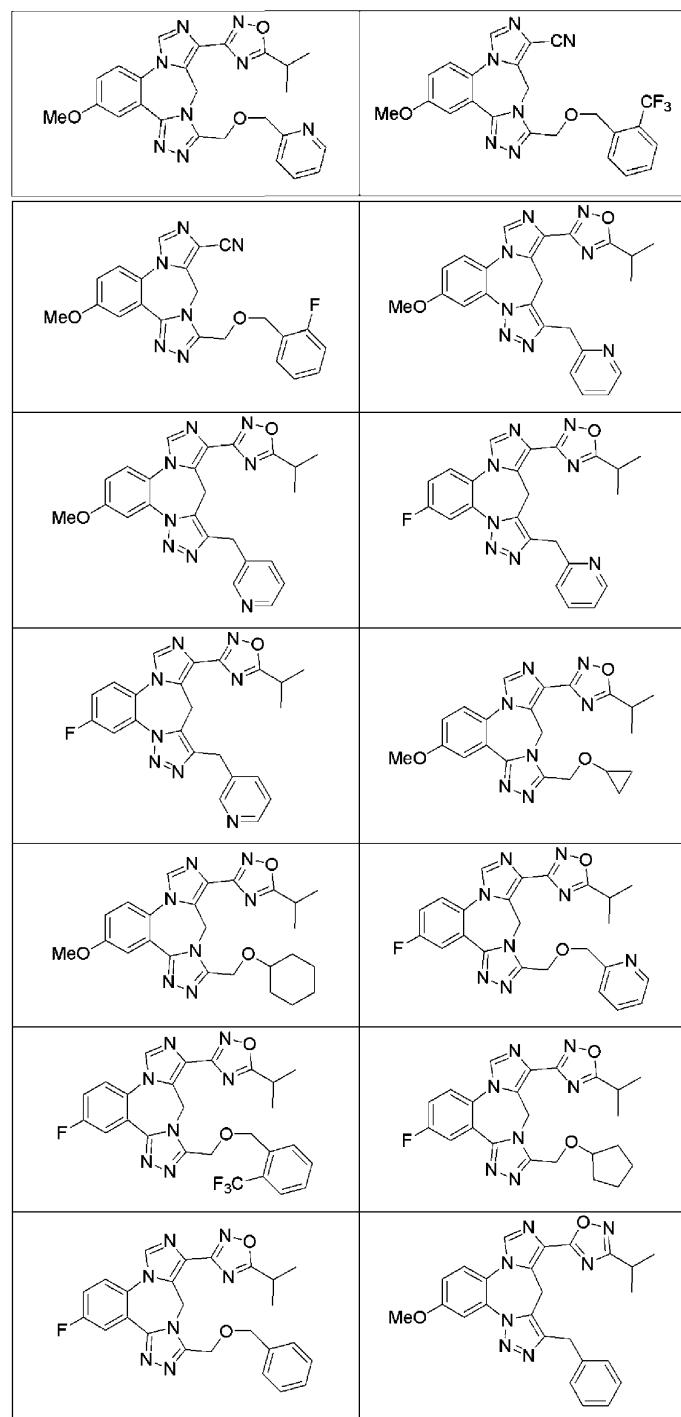
286		413
287		413
288		354
289		399
290		399
291		337

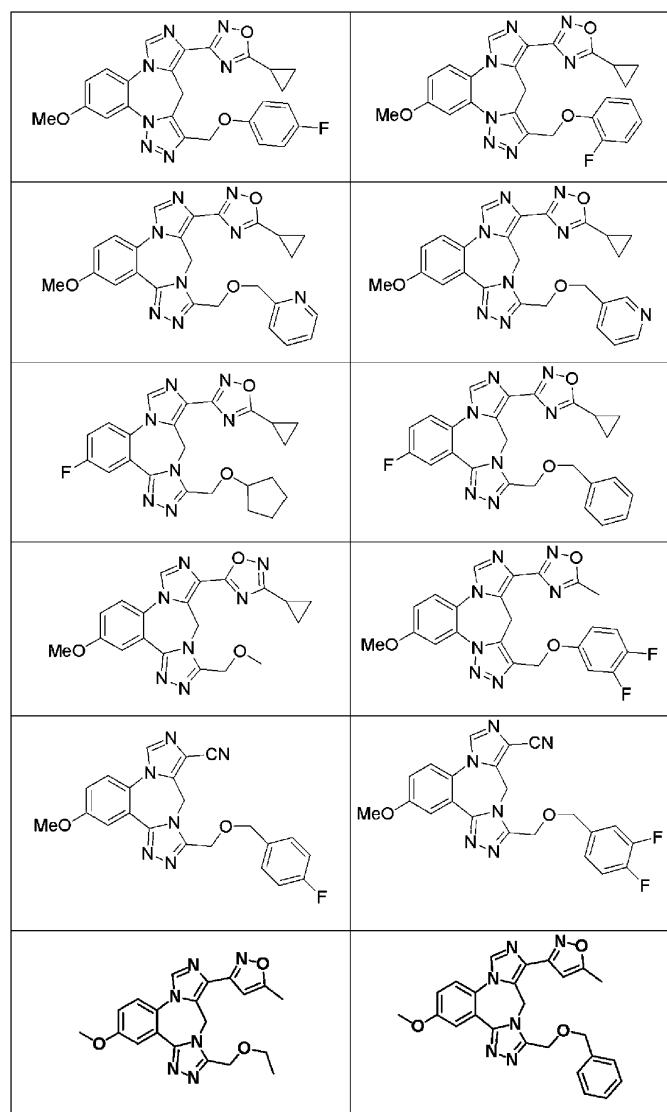
292		337
293		416
294		385
295		385
296		383
297		399

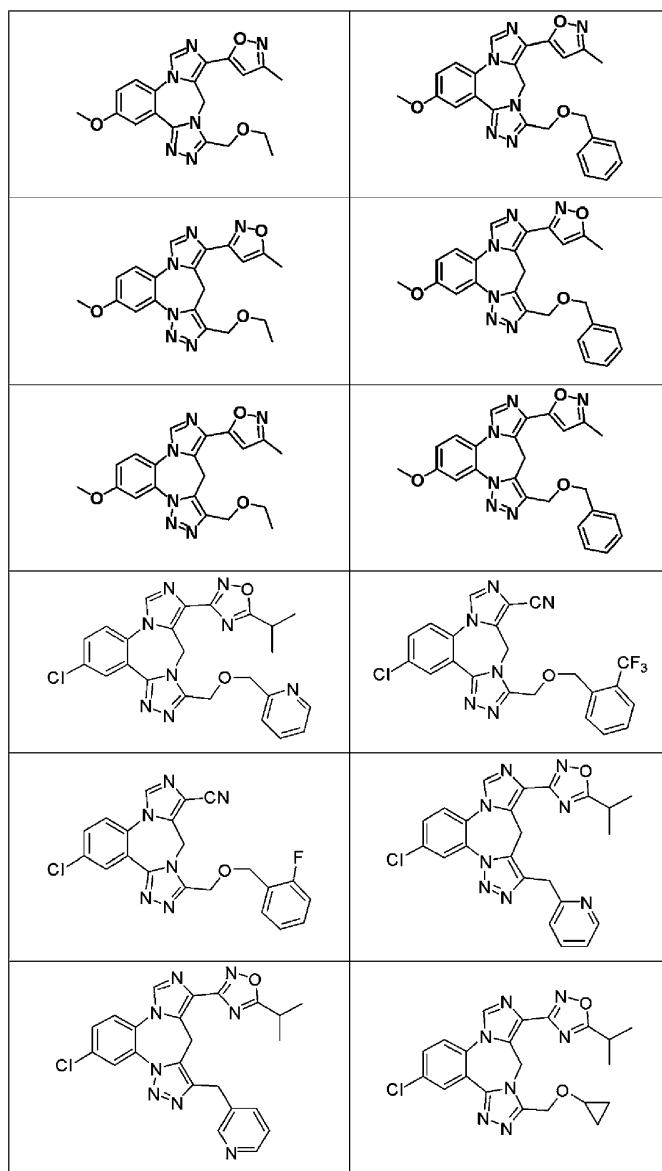
298		381
299		461
300		385
301		437
302		435
303		451

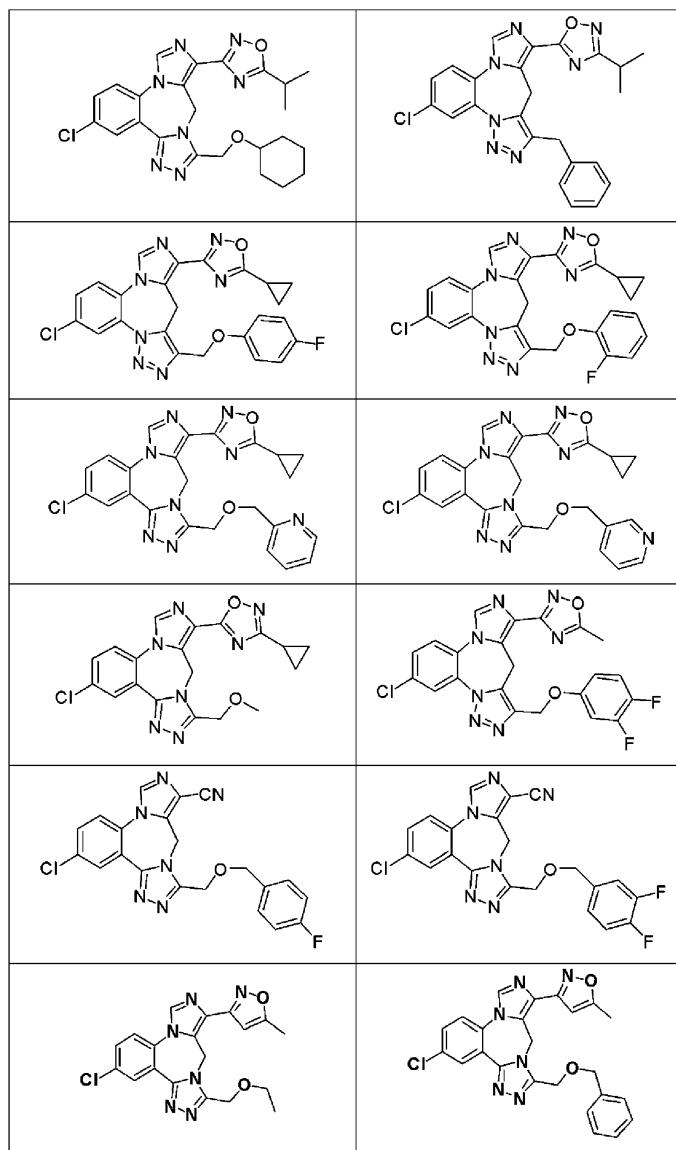
304		515
305		368
306		382
307		434
308		442
309		439
310		444
311		430
312		451
313		513

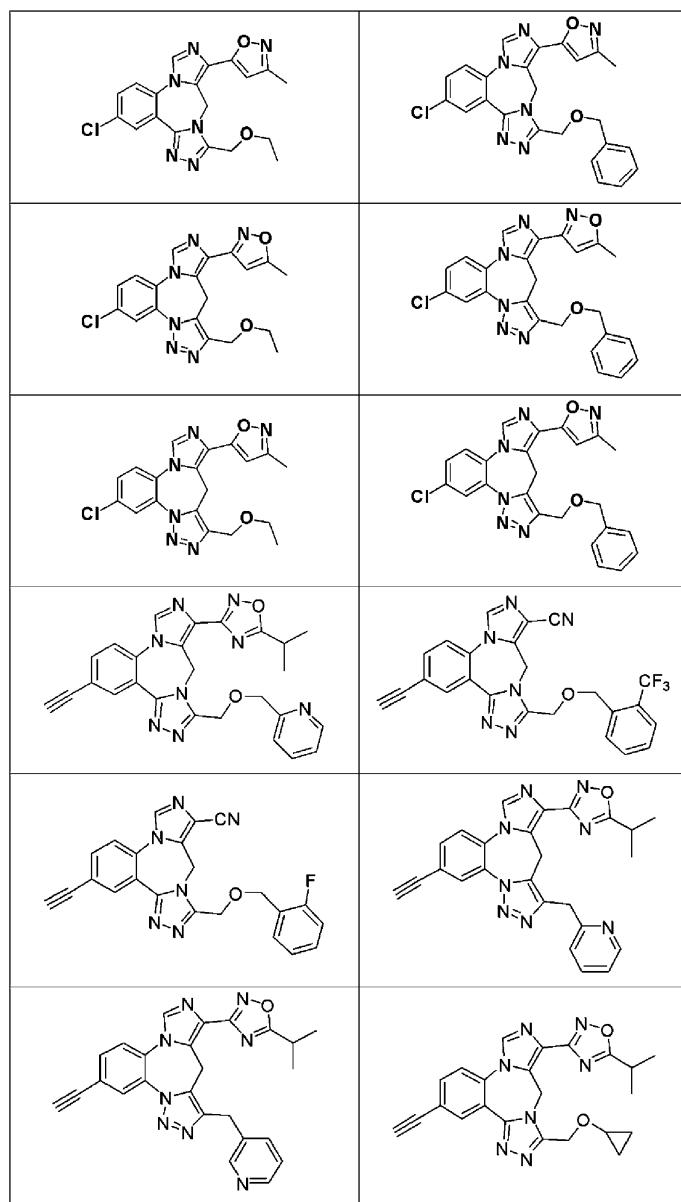
Следующие соединения, полученные путем осуществления реакций, подобных и аналогичных реакциям, приведенным на схемах 1-37, также входят в объем этого изобретения

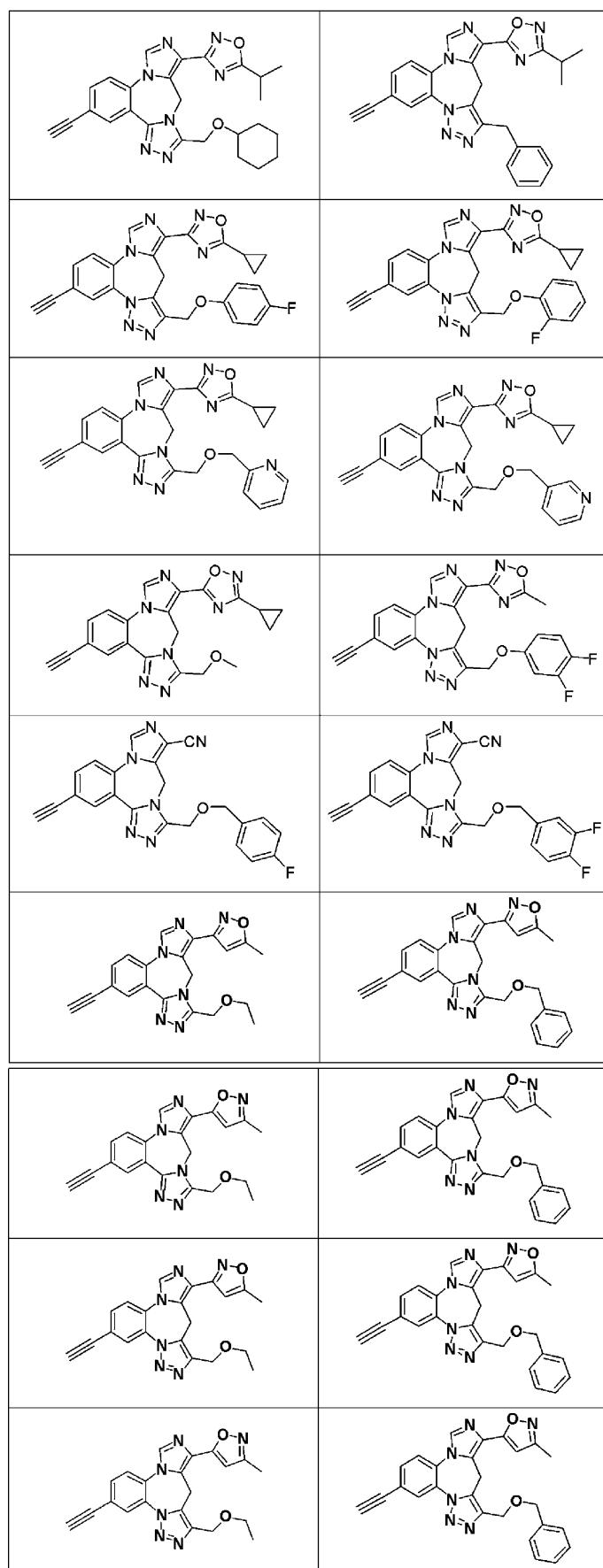












Пример 105. Оценка активности позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A (GABA_{AR}).

Стадия 1. Создают клоны субъединиц GABA_{AR} ($\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$) и приготавливают соответствующие комплементарные РНК: человеческие клоны субъединиц $\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$ GABA_{AR}.

приобретали у фирм-производителей (например, OriGene, <http://www.origene.com> и Genescrypt, <http://www.genescrypt.com>). Эти клоны встраивают в вектор pRC, pCDM, pcDNA и pBluescript KSM (для экспрессии ооцитами) или в другие эквивалентные экспрессионные векторы. Для временной трансфекции клеток-хозяев используют обычные трансфекционные реагенты (например, FuGene, Lipofectamine 2000 или другие).

Стадия 2. Функциональный анализ GABA_AR $\alpha 5\beta 3\gamma 2$, $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ и $\alpha 3\beta 3\gamma 2$, подтипы в экспрессионной системе ооцитов Xenopus: транскрибируют *in vitro* комплементарные РНК, кодирующие субъединицы $\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$, с использованием набора T3 mMESSAGE mMACHINE Kit (Ambion) и вводят (при соотношении $\alpha:\beta:\gamma=2:2:1$ или при других оптимизированных условиях) в свежеприготовленные из Xenopus laevis ооциты. После двух дней культивирования, определяют GABA-регулируемые Cl⁻токи из ооцитов с использованием системы для двухэлектродного режима фиксации потенциала TEVC (Warner Instruments, Inc., Foster City, CA). Для проверки правильности показаний системы используют GABA, бензодиазепин и диазепам в качестве эталонных соединений.

Стадия 3. Оценивают активность испытуемых соединений в качестве позитивного аллостерического модулятора в отношении подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ и нецелевую активность в отношении подтипов $\alpha 1\alpha 3$ связанных с $\beta 3\gamma 2$, когда достигается порог селективности $EC_{50}=5$ мкМ. GABA-регулируемые Cl⁻токи из ооцитов измеряют в системе TEVC в присутствии испытуемых соединений. Активность каждого испытуемого соединения в качестве позитивного аллостерического модулятора определяют из анализа кривых зависимости доза-ответ, построенных по 5 точкам. Испытуемые соединения включают некоторые эталонные соединения (для которых, согласно литературным данным, значения EC_{50} для подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ находятся в диапазоне 3-10 мкМ). Для каждого соединения получают значения EC_{50} для подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$. Если значение EC_{50} для подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ составляет ≤ 5 мкМ, то дополнительно индивидуально определяют значение EC_{50} для других трех подтипов ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ и $\alpha 3\beta 3\gamma 2$), для того определить селективность соединений в отношении подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ относительно других подтипов.

Стадия 4. Затем оценивают испытуемые соединения в отношении подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ и нецелевые активности, когда достигается порог селективности $EC_{50}=5$ мкМ. Вторую партию испытуемых соединений исследуют таким же образом, но при более низком пороге селективности EC_{50} (0,5 мкМ). Снова определяют для каждого из соединений значение EC_{50} в отношении подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$. Исследования в отношении подтипов $\alpha 1\alpha 3$, связанных с $\beta 3\gamma 2$ подтипами, проводят только в том случае, если значение EC_{50} для $\alpha 5$ -содержащего рецептора составляет $< 0,5$ мкМ.

Пример 106. Оценка соединений на связывание и активность в качестве позитивного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащих рецепторов GABA_A.

(А) Активность испытуемых соединений при связывании GABA_AR.

Приготовление тканевой культуры и мембран. Связывание проводили на клетках линии Ltk, стабильно экспрессирующих GABA_A рецепторы: $\alpha 1\beta 1\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ и $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (предоставлены фирмой Merck Co., NJ, USA). Клетки высевали в культуральных планшетах размером 100 мм в среде DMEM/F12, содержащей 10% сыворотку, антибиотики, в атмосфере 5% CO₂ и выращивали клетки в течение 1-2 дней. Затем индуцировали экспрессию GABA_AR дексаметазоном следующим образом: 0,5 мкМ в течение 1 дня для $\alpha 5$ -содержащих рецепторов GABA_A и 2 мкМ в течение 3 дней для $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$ -содержащих рецепторов GABA_A. После индукции, клетки собирали путем соскабливания в забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко (DPBS, pH 7,4, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) и центрифугировали при 150 × g в течение 10 мин. Осадок дважды отмывали путем ресуспензирования и центрифугирования. Осадки клеток, в результате полученные по меньшей мере из 5 различных проб, суспенсировали в буфере для анализа связывания (50 мМ KH₂PO₄, 1 мМ ЭДТА, 0,2 М KCl, pH 7,4) и получали мембранные путем обработки ультразвуком (3-5 раз, 30 с), используя ультразвуковой дезинтегратор Branson Sonifier 150 ((G.Heinmann, Germany). Содержание белка определяли, используя анализ с бицинхониновой кислотой (BCA) (Bio-Rad Labs, Reinach, Switzerland) с бычьим сывороточным альбумином (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) в качестве стандарта. Готовили аликовитные пробы и хранили их при температуре -20°C для дальнейшего использования в исследованиях соединений на связывание.

Связывание лиганда. Кривые насыщения связывания получали путем инкубации мембран с возрастающими концентрациями (0,01-8 нМ) [³H]Rol5-1788 (Flumazepil, 75-85 кюри/ммоль, PerkinElmer, MA, USA), измеряя неспецифическое связывание в присутствии 10 мкМ диазепама. Ингибиование связывания [³H]Rol5-1788 испытуемыми соединениями проводили при величинах концентраций радиолиганда, равных или меньших, чем значения K_d для $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ и $\alpha 5$ -содержащих GABA_AR, определяемые по кривым насыщения.

Все анализы связывания проводили в течение 1 ч при 4°C в буфере для исследования. Суммарный объем анализируемой пробы составлял 0,5 мл и включал 0,2 мг/мл белка для $\alpha 5$ и 0,4 мг/мл для $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$, содержащих мембранны GABA_AR. Инкубацию завершали фильтрованием через фильтры GF/B с использованием коллектора клеток 24-Cell Harvestor (Brandel, Gaithersburg, MD, USA) с последующей 3-кратной отмыvkой охлажденным льдом буфером для исследования. Фильтры переносили в сцинтиля-

ционные флаконы, добавляли 5 мл сцинтилляционной жидкости, перемешивали на вортексе и хранили в темноте. На следующий день измеряли радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Все анализы выполняли по три раза.

Анализ данных. Кривые насыщения и ингибиования получали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., CA, USA). Константы равновесной диссоциации (значения K_i) немеченого лиганда определяли с использованием уравнения Ченга-Прусоффа $K_i = IC_{50}/(1+S/K_d)$, где IC_{50} представляет собой концентрацию немеченого лиганда, который ингибирует 50% связывания [3 H]-лиганда, S представляет собой концентрацию радиолиганда и K_d представляет собой равновесную константу диссоциации радиоактивного лиганда. Для определения значений K_i , которые представлены как среднее значение \pm среднеквадратическое отклонение (SD) из трех параллельных анализов, использовали логарифмический диапазон концентраций соединений (1 нМ-10 мкМ).

В) Оценка активности испытуемых соединений в качестве позитивного аллостерического модулятора на подтипе $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ GABA_AR.

Сначала, соединения настоящего изобретения подвергали скринингу при концентрации 100 нМ на их способность потенцировать концентрацию EC₂₀ GABA в ооцитах, содержащих GABA_A рецепторы ($\alpha 5\beta 2\gamma 2$), используя протокол, аналогичный, по существу, протоколу, описанному выше.

В первый день, 1 нг/32 нл GABA_A $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ комплементарной ДНК вводили в один ооцит. Испытание начинали на второй день. Вводимая в ооциты комплементарная ДНК представляла собой смесь альфа, бета и гамма, их соотношение составляло 1:1:10 (по массе), и общая масса смешанных 3 субъединиц, вводимых в один ооцит, составляла 1 нг в 32 нл объема. Подвергнутые введению ооциты могут быть исследованы также на третий день. В этом случае количество комплементарной ДНК, вводимой в ооциты, следует уменьшить на 20%.

Соединения настоящего изобретения испытывали, используя следующие методики.

Зависимость доза-ответ для GABA.

1) 8 ооцитов помещали в 8 камер OpusXpress и обрызгивали модифицированным Бартом физиологическим раствором (MBS) при расходе 3 мл/мин. Использовали стеклянные электроды, заполненные 3 М KCl (с сопротивлением 0,5-3 мегаом). Мембранный потенциал ооцитов фиксировали при напряжении -60 мВ.

2) Для стабилизации ооцитов наносили 5-6 раз GABA со средним значением EC₂₀, полученным по результатам предыдущих испытаний. Ооциты отмывали MBS в течение 5-10 мин между каждым нанесением GABA.

3) Анализировали зависимость доза-ответ GABA для получения значения EC₂₀ GABA.

Контрольное испытание (диазепам или метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилат).

1) Для проведения испытания использовали новые ооциты.

2) Для стабилизации ооцитов наносили пять-шесть раз EC₂₀ GABA. Ооциты отмывали MBS в течение 5-10 мин между каждым нанесением GABA.

3) Наносили EC₂₀ GABA для получения тока (I_{GABA}). Ооциты промывали MBS в течение 5-10 мин.

4) В течение 40 с предварительно наносили 1 мкМ диазепама или метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата, затем совместно наносили 1 мкМ диазепама или метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата и EC₂₀ GABA для получения I_{исп}. Значение I_{исп} делили на значение I_{GABA} для получения потенцирования (%).

Многократное дозирование испытуемых соединений.

1) Повторяют приведенные выше стадии 1), 2) и 3) в контрольном испытании.

2) В течение 40 с предварительно наносили первую концентрацию испытуемого соединения, затем совместно наносили испытуемое соединение в той же концентрации и EC₂₀ GABA для получения I_{исп}. Значение I_{исп} делили на значение I_{GABA} для получения потенцирования (%).

3) Удаляли все подвергавшиеся исследованию ооциты, использовали новые ооциты и повторяли приведенные выше стадии 1) и 2) для испытания второй концентрации этого же соединения. Каждый ооцит использовали только для одной исследуемой концентрации для одного испытуемого соединения. Стадии повторяли для других тестируемых соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения по этому изобретению имеют аффинность связывания (обозначенную, как K_i) с $\alpha 5$ -содержащими рецепторами GABA_A менее 200 нМ, менее 180 нМ, менее 150 нМ или менее 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения по этому изобретению имеют аффинность связывания (обозначенную, как K_i) с $\alpha 5$ -содержащими рецепторами GABA_A менее 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения по этому изобретению имеют аффинность связывания (обозначенную, как K_i) с $\alpha 5$ -содержащими рецепторами GABA_A менее 10 нМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по этому изобретению являются селективными по отношению к $\alpha 5$ -содержащим рецепторам GABA_A по сравнению с $\alpha 1$ -содержащими рецепторами GABA_A. В некоторых вариантах осуществления соединения по этому изобретению имеют селективность в отношении $\alpha 5$ -содержащих рецепторов GABA_A более чем в 50 раз, более чем в 100 раз, более чем в 500 раз или более чем в 1000 раз выше, чем селективность в отношении $\alpha 1$ -содержащих рецепторов GABA_A.

В некоторых вариантах осуществления соединения по этому изобретению имеют значение EC_{50} в отношении $\alpha 5$ -содержащих рецепторов $GABA_A$ менее 500 нМ, менее 100 нМ или менее 50 нМ. В некоторых вариантах соединения по этому изобретению имеют значение EC_{50} в отношении $\alpha 5$ -содержащих рецепторов $GABA_A$ менее 25 нМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по этому изобретению потенцируют $\alpha 5$ -содержащие рецепторы $GABA_A$ более чем на 10%, более чем на 25%, более чем на 50% или более чем на 75% при 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения по этому изобретению потенцируют $\alpha 5$ -содержащие рецепторы $GABA_A$ более чем на 10%, более чем на 25%, более чем на 50% или более чем на 75% при 1000 нМ.

Результаты скрининговых исследований по связыванию и функциональной активности позитивного аллостерического модулятора приведены ниже в табл. 1 и 2.

В табл. 1 приведены диапазоны значений K_i при связывании $\alpha 5$ -содержащего рецептора $GABA$ соединениями этого изобретения.

Таблица 1

Значения K_i при связывании $\alpha 5$ -содержащего рецептора $GABA$ (нМ)		
< 99 нМ	100-1000	> 1000 нМ
Соединения 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 44, 55, 101, 103, 105, 107, 108, 114, 128, 153, 158, 162, 163, 164, 166, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 179, 5, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 102, 104,	50, 110, 113, 115, 119, 124, 125, 134, 136, 138, 139, 141, 143, 144, 146, 170, 191, 200, 201, 219, 220, 237, 240, 246, 247, 248, 265-267, 273, 274, 281, 283, 284, 286, 287, 292, 297-300, 303	Соединения 116, 117, 121, 123, 131, 135, 140, 142, 143, 152, 154, 192, 193, 204, 221, 229, 231, 234, 239, 250-253, 262, 272, 279
106, 111, 112, 118, 120, 126, 127, 130, 133, 137, 145, 147, 148, 149, 155, 156, 157, 160, 165, 168, 178, 45, 46, 109, 122, 129, 132, 150, 151, 159, 161, 167, 176, 180-190, 194-199, 202, 203, 205-210, 216, 217, 218, 222, 223-227, 230, 232, 233, 235, 236, 238, 241-245, 249, 254-261, 263, 264, 268-271, 275-278, 280, 282, 285, 288-291, 293-296, 301, 302, 304		

В табл. 2 приведены диапазоны функционального потенцирования $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA соединениями этого изобретения.

Таблица 2

Функциональные данные $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA	
20-49% при 100 нМ	> 50% при 100 нМ
Соединения 1, 2, 9, 11, 48, 45, 55, 109, 110, 111, 118, 120, 126, 127, 128, 130, 132, 137, 147, 148, 153, 155, 158, 162, 163, 175, 180-184, 187-189, 191, 195, 196, 198, 199, 202, 203, 205, 207, 210, 212, 213, 222, 224, 225, 226, 238, 243, 249, 254-257, 264, 290, 293	Соединения 113, 114, 145, 149, 160, 171, 172, 173, 174, 176, 177, 178, 179, 185, 186, 194, 271

Выбранные соединения по этому изобретению демонстрируют селективность связывания с GABA $\alpha 5$ в 10 более высокую, чем в случае с GABA $\alpha 1$, GABA $\alpha 2$ или GABA $\alpha 3$.

Пример 107. Воздействие метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата на крыс с возрастными нарушениями (AI).

Метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилат, соответствующий соединению № 6 в публикации Niel et al. J. Med. Chem 48: 6004-6011 (2005), является селективным агонистом $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A. Он обладает эффективностью $\alpha 5$ *in vitro* +27 (EC₂₀). Воздействие метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата на крыс с возрастными нарушениями изучали с использованием поведенческой задачи в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM). Кроме того, также изучали занятость рецептора при воздействии метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата на $\alpha 5$ -содержащий рецептор GABA_A.

(А) Воздействие метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата на крыс с возрастными нарушениями с использованием поведенческой задачи в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM).

Воздействие метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата на сохранение пространственной памяти у крыс с возрастными нарушениями (AI) оценивали *in vivo* с помощью поведенческой задачи в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM), используя плацебо для контроля и четыре различные дозы метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата (0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг, интраперитонеально). Поведенческие задачи в RAM выполняли на восьми крысах с возрастными нарушениями. Все пять режимов лечения (плацебо для контроля и четыре уровня дозирования) были исследованы на всех восьми крысах.

Используемый радиальный восьмирукавный лабиринт состоял из восьми равноудаленных рукавов. Приподнятый рукав лабиринта (7 см ширина \times 75 см длина) отходил от каждой грани восьмигранной центральной платформы (диаметр 30 см, высота 51,5 см). Прозрачные боковые стенки на рукавах были высотой 10 см и находились под углом 65°, образуя желоб. Лунка с кормом находилась на дальнем конце каждого рукава (диаметр 4 см, глубина 2 см). Хлопья Froot Loops™ (Kellogg Company) использовали в качестве вознаграждения. Заслонки, изготовленные из Plexiglas™ (30 см высота \times 12 см ширина), можно было располагать таким образом, чтобы предотвращать проникновение в любой рукав. Кроме того, вокруг устройств были предусмотрены многочисленные внешние лабиринты, вызывающие условнорефлекторную реакцию.

Сначала крыс с возрастными нарушениями подвергали предварительному тестированию (Chappell et al. Neuropharmacology 37: 481-487, 1998). Предварительное тестирование состояло из фазы привыкания (4 дня), фазы обучения стандартной задаче "выиграл-перейди" (18 дней) и другой фазы обучения (14 дней), в которой вводилась небольшая отсрочка между демонстрацией ряда рукавов, определяемых экспериментатором (например, 5 доступных рукавов и 3 заблокированных рукава), и завершением задачи "выиграл-перейди" в радиальном восьмирукавном лабиринте (т.е. когда все восемь рукавов являлись

доступными).

В фазе привыкания крысам давали возможность ознакомиться с лабиринтом в течение 8-минутного сеанса на протяжении четырех дней подряд. В каждом из этих сеансов, по радиальному восьмирукавному лабиринту распределяли пищевое вознаграждение, сначала на центральной платформе и в рукавах, а затем постепенно только в рукавах. После этой фазы привыкания, использовали стандартный протокол обучения, согласно которому корм в виде таблетки располагали в конце каждого рукава. Крысам предоставляли одну попытку для обучения каждый день на протяжении 18 дней. Каждое ежедневное испытание прекращалось в случаях, когда обнаруживались все восемь пищевых таблеток, или когда были сделаны 16 выборов, или прошло 15 мин. После завершения этой фазы обучения, проводили вторую фазу обучения, в которой увеличивали требование к памяти в результате введения небольшой отсрочки в процессе испытания. В начале каждого испытания блокировали три рукава восьмирукавного лабиринта. Крысам разрешали получать корм в пяти рукавах, доступ к которым был открыт в процессе этой начальной "информационной фазы" испытания. Крыс затем удаляли из лабиринта на 60 с, в течение которых удаляли блокирующие барьеры в лабиринте, в результате чего открывался доступ во все восемь рукавов. Крыс затем помещали обратно на центральную платформу и давали им возможность найти оставшиеся пищевые вознаграждения во время этой фазы "теста на запоминание" в ходе испытания. Идентичность и расположение заблокированных рукавов изменяли в ходе испытаний.

Регистрировали количество "ошибок" крыс с возрастными нарушениями, сделанных во время фазы проведения теста на запоминание. В ходе испытания, за ошибку принимали те случаи, когда крысы проникали в рукав, из которого корм уже был удален во время предварительной фазы отсрочки, или когда крыса повторно посещала рукав после фазы отсрочки, который она уже посещала.

После завершения предварительного испытания, крыс подвергали испытаниям с более продолжительными интервалами отсрочки, т.е. с двухчасовой отсрочкой между информационной фазой (демонстрация с несколькими заблокированными рукавами) и тестом на запоминание (демонстрация всех рукавов). В течение времени отсрочки крысы пребывали вне лабиринта в помещении для проведения испытаний в своих индивидуальных клетках, поставленных на тележки. Крыс с возрастными нарушениями за 30-40 мин до ежедневных испытаний подвергали предварительной обработке путем однократного интраперитонеального введения в соответствии с одним из следующих пяти режимов: 1) плацебо для контроля - 5% диметилсульфоксида, 25% полиэтиленгликоля 300 и 70% дистиллированной воды; 2) метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилат - 0,1 мг/кг; 3) метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилат - 0,3 мг/кг; 4) метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилат - 1 мг/кг; и 5) метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилат - 3 мг/кг. Введение осуществляли через день с промежуточными днями для промывки. Каждую крысу с возрастными нарушениями подвергали всем пяти режимам обработки в течение периода тестирования. Для компенсации любой возможной ошибки эксперимента, действие лекарственного средства оценивали с использованием возрастающей-убывающей дозы, т.е. сначала дозы вводили в порядке возрастания, а затем те же дозы вводили в порядке убывания. Поэтому, для каждой дозы проводили два определения.

Для сравнения характеристик теста на запоминание у крыс с возрастными нарушениями при двухчасовой отсрочке в процессе исследования выполнения поведенческой задачи в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM) в условиях введения различных доз метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилата и плацебо для контроля использовали параметрическую статистику (парные t-критерии) (см. фиг. 1). Среднее число ошибок, которое регистрировалось в испытаниях, было значительно меньше в случае введения метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилата в дозе 3 мг/кг (среднее количество ошибок+стандартная ошибка среднего (SEM)=1,31±0,40), чем при введении плацебо для контроля (среднее число ошибок±SEM=3,13±0,62). По сравнению с плацебо для контроля, метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилат значительно улучшал характеристики памяти при дозе 3 мг/кг ($t(7)=4,233$, $p=0,004$).

Терапевтическая доза 3 мг/кг становилась неэффективной, когда крыс с возрастными нарушениями одновременно обрабатывали 0,3 мг/кг TB21007, обратным агонистом α 5-содержащего рецептора GABA_A. Среднее число ошибок, допущенных крысами, подвергнутыми комбинированной терапии TB21007/метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилат (0,3 мг/кг TB21007 с 3 мг/кг метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилата) составляло 2,88±1,32 и ничем не отличалось от крыс, которым вводили плацебо для контроля (среднее число ошибок 3,13±1,17). Таким образом, воздействие метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилата на пространственную память является зависимым от α 5-содержащего рецептора GABA_A (см. фиг. 1).

(В) Влияние метил 3,5-дифенилпириазин-4-карбоксилата на занятость α 5-содержащего рецептора GABA_A.

Животные.

Для исследования занятости α 5-содержащего рецептора GABA_A использовали взрослых самцов крыс линии Long Evans (масса 265-295 г, Charles River, Portage, MI, $n=4$ крысы в группе). Крыс раздельно помещали в вентилируемых стеллажах из нержавеющей стали в режиме цикла дня и ночи 12:12. Корм и вода были доступны без ограничения. Для проведения дополнительных исследований с целью оценки

воздействия соединений при поведенчески активных дозах использовали молодых или взрослых крыс линии Long Evan (n=2-4 крысы в группе).

Соединения.

Ro 15-4513 использовали в качестве меченого маркера занятости рецептора (Ro) для сайтов $\alpha 5$ рецептора GABA_A в гиппокампе и мозжечке. Ro 15-4513 был выбран в качестве меченого маркера в силу его селективности в отношении $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A относительно другой альфа-субъединицы, содержащей рецептор GABA_A, и в силу того, что он успешно использовался для исследований занятости $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A на животных и людях (см., например, Lingford-Hughes et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 22:878-89 (2002); Pym et al., Br. J. Pharmacol. 146: 817-825 (2005); и Maeda et al., Synapse 47: 200-208 (2003)). Ro 15-4513 (1 мкг/кг) растворяли в 25% гидроксил-пропил-бета-циклодекстрине и вводили внутривенно за 20 мин до проведения оценки занятости рецептора. Метил 3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат (0,1-10 мг/кг) был синтезирован фирмой Nox Pharmaceuticals (India), его растворяли в 25% гидроксил-пропил-бета-циклодекстрине и вводили внутривенно за 15 мин перед введением меченого маркера. Соединения вводили в объеме 0,5 мл/кг, за исключением самой высокой дозы метил 3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата (10 мг/кг), которую вводили в объеме 1 мл/кг, что обуславливалось ограниченной растворимостью.

Приготовление и анализ тканей.

Крыс умерщвляли смешением шейных позвонков через 20 мин после инъекции меченого маркера. Быстро удаляли мозг целиком и слегка споласкивали его стерильной водой. Слитую из туловища кровь собирали в пробирки Эппendorфа, обработанные с помощью ЭДТА, и хранили на натуральном льду до завершения исследования. Гиппокамп и мозжечок разрезали на части и хранили в пробирках Эппendorфа объемом 1,5 мл на естественном льду до проведения биопсии тканей. У крыс, не получавших медикаментозного лечения, собирали шесть образцов тканей коры головного мозга для использования при построении кривых холостого и стандартного образца.

Ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты, добавляли к каждому образцу в объеме, в четыре раза превышающем массу образца ткани. Для образцов стандартной кривой (0,1-30 нг/г), объем ацетонитрила уменьшали на величину рассчитанного объема стандарта. Образец гомогенизировали (FastPrep-24, Lysing Matrix D, 5,5 м/с, в течение 60 с или при мощности 7-8 Вт с использованием ультразвукового дезинтегратора Fisher Scientific) и центрифугировали в течение 16 мин при 14000 об/мин. Надосадочную жидкость (100 мкл) разбавляли 300 мкл стерильной воды (рН 6,5). Этот раствор затем тщательно перемешивали и анализировали методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (LC/MS/MS) на содержание Ro 15-4513 (меченный маркер) и метил 3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата.

Для определения концентраций в плазме крови, образцы крови центрифугировали при 14000 об/мин в течение 16 мин. После центрифугирования, 50 мл надосадочной жидкости (плазмы) из каждого образца добавляли к 200 мкл ацетонитрила плюс 0,1% муравьиной кислоты. Для кривой стандартных образцов (1-1000 нг/мл) объем ацетонитрила уменьшали на расчетный объем стандарта. Образцы обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин на ультразвуковой водяной бане, затем центрифугировали в течение 30 мин при 16000 об/мин. Из каждой пробирки с образцом отбирали 100 мл надосадочной жидкости и помещали в новый стеклянный флакон для автодозатора и затем добавляли 300 мкл стерильной воды (рН 6,5). Этот раствор затем тщательно перемешивали и анализировали методом LC/MS/MS на содержание метил 3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата.

Занятость рецептора определяли методом отношения, в котором сравнивают занятость в гиппокампе (область с высокой плотностью $\alpha 5$ рецептора GABA_A) с занятостью в мозжечке (область с низкой плотностью $\alpha 5$ рецепторов GABA_A) и дополнительно при высокой дозе отрицательного аллостерического модулятора L-655,708 (10 мг/кг, внутривенно) для определения полной занятости.

Введение плацебо и затем введение меченого маркера Ro 15-4513 в дозе 1 мкг/кг, внутривенно, приводило к в 5 раз более высокому уровню Ro 15-4513 в гиппокампе ($1,93 \pm 0,05$ нг/г) по сравнению с мозжечком ($0,36 \pm 0,02$ нг/г). Метил 3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат (0,01-10 мг/кг, внутривенно), в зависимости от дозы снижал связывание Ro 15-4513 в гиппокампе, не влияя на уровни Ro 15-4513 в мозжечке (фиг. 2) при дозе 10 мг/кг, внутривенно, демонстрируя $> 90\%$ степени занятости (фиг. 3). Оба метода расчета занятости рецептора, метод соотношения или с использованием L-755,608 для определения занятости, дают очень сходные результаты для значений ED₅₀ для метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата как для дозы 1,8 мг/кг, так и для 1,1 мг/кг.

Содержание метил 3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата было ниже предела количественной оценки (BQL) при дозе 0,01 мг/кг, внутривенно, как в плазме, так и в гиппокампе, но он был обнаружен при низких содержаниях в гиппокампе при дозе 0,1 мг/кг, внутривенно (см. табл. 3). Содержание в гиппокампе характеризовалось линейной зависимостью, так 10-кратное увеличение дозы от 0,1 до 1 мг/кг приводило к 12-кратному увеличению содержания. Увеличение дозы от 1 до 10 мг/кг, внутривенно, увеличивало содержание только в более чем 5 раз. Содержание в плазме увеличивалось в 12 раз по мере увеличения дозы от 1 до 10 мг/кг, внутривенно.

Таблица 3

Занятость (%) $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилатом (0,01-10 мг/кг, внутривенно). Содержание метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата в гиппокампе и плазме при лечении группы молодых крыс линии Long Evans

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

В когнитивных исследованиях для определения воздействия поведенчески значимых доз проводили дополнительные исследования на пожилых крысах линии Long-Evans. Также определяли воздействие на молодых крыс линии Long-Evans, для того объединить с исследованиями, связанными с изучением занятости рецепторов, которые проводились на молодых крысах линии Long-Evans. Воздействия на молодых и пожилых крыс линии Long-Evans было относительно похожими (табл. 4, фиг. 4). Увеличение дозы в 3 раза от 1 до 3 мг/кг интраперитонеально приводило к более высокому увеличению, чем пропорционально дозе, содержания у молодых и пожилых крыс, как в гиппокампе, так и в плазме, при увеличении в пределах от 4,5 до 6,6 раз.

Таблица 4

Содержание метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилата в гиппокампе и плазме молодых крыс линии Long Evans по группам лечения

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

В исследованиях занятости рецептора (RO), содержание 180 нг/г в гиппокампе (1 мг/кг, внутривенно) соответствовало занятости рецепторов 32-39%, в зависимости от метода, используемого для определения RO. Это содержание сопоставимо с содержанием у пожилых крыс при дозе 3 мг/кг, вводимой интраперитонеально, что указывает на то, что для когнитивной эффективности в этой модели требуется 30-40% RO.

Эти исследования показали, что метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилат вызывает дозозависимое увеличение занятости $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A. Метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилат также характеризовался высоким содержанием в мозге при соотношении содержание в мозге/содержание в плазме > 1 . Кроме того, исследования продемонстрировали, что метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилат продуцирует свое усиливающее когнитивное действие в результате позитивной аллостерической модуляции $\alpha 5$ подтипа рецептора GABA_A.

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

Этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидаzo[1,5-a]-[1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилат, соответствующий соединению № 49 в публикации Achermann et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 19: 5746-5752 (2009), является селективным агонистом $\alpha 5$ -содержащего рецептора GABA_A.

Воздействие этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидаzo[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]диазепин-10-карбоксилата на сохранении пространственной памяти *in vivo* у крыс с возрастными нарушениями (AI) оценивали методом радиального восьмирукового лабиринта (RAM), который был по существу ана-

логичен методу, описанному в примере 107(А), используя плацебо в качестве контроля (25% циклодекстрина, который применяли 3 раза: в начале, середине и конце восходящей/ нисходящей серии) и дозы с шестью разными концентрациями (0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, каждая доза подвергалась двойному испытанию) этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидаzo[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата. Тот же эксперимент повторяли, используя то же плацебо для контроля и дозы этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидаzo[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата, где плацебо для контроля подвергали испытанию 5 раз, дозу 3 мг/кг этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидаzo[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата подвергали испытанию 4 раза и другие дозы этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидаzo[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата подвергали испытанию два раза.

Для сравнения характеристик теста на запоминание у крыс с возрастными нарушениями при четырехчасовой отсрочке в процессе исследования в радиальном восьмируковом лабиринте (RAM) в условиях введения различных доз этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидаzo[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата и плацебо для контроля использовали параметрическую статистику (парные *t*-критерии) (см. фиг. 5). По сравнению с ведением плацебо для контроля, этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидаzo[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилат значительно улучшал характеристики памяти при дозе 3 мг/кг (*t* (7)=4,13, *p*=0,004 или *t* (7)=3,08, *p*=0,018) и при дозе 10 мг/кг (*t* (7)=2,82, *p*=0,026).

Кроме того, исследовали воздействие этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидаzo[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата на занятость α 5-содержащего рецептора GABA_A в соответствии с методикой, которая, по существу, аналогична методике, описанной в примере 107(В) (см. выше). Это исследование показало, что этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидаzo[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилат (0,01-10 мг/кг, внутривенно) уменьшал связывание Ro 15-4513 в гиппокампе, не влияя на уровень Ro 15-4513 в мозжечке (фиг. 6) при дозе 10 мг/кг, внутривенно, демонстрируя занятость > 90% (фиг. 7).

Пример 109. Исследование воздействия 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-она на крыс с возрастными нарушениями с использованием поведенческой задачи в водном лабиринте Морриса.

6,6-Диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, соответствующий соединению 44 в публикации Chambers et al. J. Med. Chem. 46: 2227-2240 (2003), является селективным агонистом α 5-содержащего рецептора GABA_A.

Воздействие 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-она *in vivo* на сохранение пространственной памяти у крыс с возрастными нарушениями (AI) оценивали с использованием поведенческой задачи в водном лабиринте Морриса. Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новым набором раздражителей, относящихся к лабиринту. Протокол обучения для водного лабиринта может быть основан на задаче модифицированного водного лабиринта, которая, как было показано, является зависимой от гиппокампа (de Hoz et al., Eur. J. Neurosci., 22:745-54, 2005; Steele and Morris, Hippocampus 9:118-36, 1999).

Крысам с возрастными когнитивными нарушениями имплантировали односторонне канюлю в боковой желудочке. Стереотаксические координаты были следующими: 1,0 мм постериорно к темени, 1,5 мм латерально к средней линии и 3,5 мм вентрально к поверхности черепа. Приблизительно через неделю после выздоровления, крыс предварительно тренировали в водном лабиринте в течение 2 дней (6 попыток в день) с целью обнаружения погруженной в воду спасательной платформы, скрытой под поверхностью воды в бассейне, в котором местоположение платформы ежедневно меняли. В процессе предварительной тренировки внутрижелудочковую (ICV) инфузию не проводили.

После предварительной тренировки, крысам внутрижелудочно инфузционно вводили или 100 мкг 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он (*n*=6) в 5 мкл DMSO, или плацебо в виде DMSO (*n*=5) за 40 мин до тренировки и испытания в водном лабиринте. Тренировка состояло из 8 попыток в день на протяжении 2 дней, когда скрытая спасательная платформа оставалась на одном и том же месте. Крысам давали 60 с для нахождения платформы с перерывами между попытками 60 с. Через 24 ч после окончания тренировок для крыс проводили пробное испытание (120 с), при котором платформу удаляли. Процесс тренировки состоял из 4 блоков, и в каждом блоке проводили 4 тренировочных попытки.

Крысы, которым вводили плацебо и 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, обнаружили спасательную платформу приблизительно за одно и то же время в начале тренировки (блок 1). В этом блоке тренировки, крысы, которым вводили плацебо и 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, тратили приблизительно 24 с для нахождения спасательной платформы. Однако крысы, которым вводили 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, в конце тренировки (блок 4) были способны находить платформу более эффективно (т.е. быстрее) чем крысы, которым вводили только плацебо. В блоке 4 крысы, которым вводили 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-

(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофер-4(5Н)-он, тратили приблизительно 9,6 с для нахождения спасательной платформы, в то время как крысы, которым вводили плацебо, тратили приблизительно 19,69 с. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофер-4(5Н)-он повышал способность крыс к решению задачи изучения водного лабиринта (см. фиг. 8(А)).

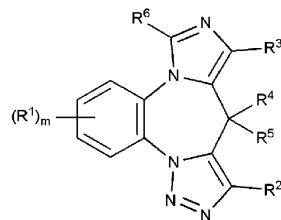
В процессе испытаний после 24-часовой тренировки спасательную платформу удаляли. Для исследования долгосрочной памяти крыс, фиксировали характерные особенности поиска/плавания крыс для определения того, помнят ли крысы, где расположена спасательная платформа. В этом испытании, "целевая кольцевая зона" обозначала область, которая в 1,5 раза превышала размер спасательной платформы и окружала то место, где находилась спасательная платформа во время предварительных тренировок. "Противоположная кольцевая зона" представляет собой контрольную область того же размера, что и целевая кольцевая зона, которая располагалась напротив целевой кольцевой зоны в бассейне. Если крысы имели хорошую долгосрочную память, то они стремились проводить поиски в области, которая окружала место нахождения платформы во время предварительных тренировок (т.е. в "целевой" кольцевой зоне, а не в "противоположной" кольцевой зоне). "Время нахождения в кольцевой зоне" представляет собой количество времени в секундах, которое крыса потратила в целевой кольцевой зоне или в противоположной кольцевой зоне. "Число (#) пересечений" кольцевой зоны представляет собой число случаев, когда крыса переплыла через целевую кольцевую зону или противоположную кольцевую зону.

Крысы, которым вводили плацебо, тратили столько же времени в целевой кольцевой зоне, сколько и в противоположной кольцевой зоне, что указывало на то, что эти крысы, по-видимому, не помнили, где находилась платформа во время предварительных тренировок. Напротив, крысы, которым вводили 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофер-4(5Н)-он, проводили значительно больше времени в целевой кольцевой зоне и чаще пересекали "целевую кольцевую зону" по сравнению с тем временем, которое они проводили в противоположной кольцевой области, или количеством раз пересечения "противоположной кольцевой области". Эти результаты свидетельствуют о том, что 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофер-4(5Н)-он улучшал долговременную память крыс при решении задачи изучения водного лабиринта (см. фиг. 8(В) и 8(С)).

Соединения по настоящему изобретению демонстрировали позитивное аллостерическое модуляторное воздействие на $\alpha 5$ -содержащий receptor GABA_A (см., в качестве иллюстрации, пример 106). Эти соединения способны усиливать действие GABA в $\alpha 5$ -содержащем receptorе GABA_A. Поэтому, соединения по настоящему изобретению должны продуцировать эффекты, усиливающие когнитивную функцию у животных с возрастными нарушениями (таких, как крысы), аналогично эффектам, которые продуцируют другие селективные агонисты $\alpha 5$ -содержащего receptorа GABA_A, такие, как метил 3,5-дифенилпиридин-4-карбоксилат, этил 3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилат и 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофер-4(5Н)-он (см., в качестве иллюстрации, примеры 28-30).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы II



II,

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

m представляет собой 0-3;

каждый R¹ независимо выбирают из следующих фрагментов: галоген, -OH, -O((C₁-C₆)алкил) и OC₂F₅;

R² выбирают из следующих фрагментов:

- H,
- (C₁-C₆)алкил,
- C(O)R,
- C(O)NR₂,
- (C₆-C₁₀)арил-,
- (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент,
- (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент,
- (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент,

(3-10-членный гетероциклик)-(C₁-C₁₂)алифатический фрагмент, где каждый гетероарил и гетероцикл содержат один атом азота; где каждый R представляет собой -H, (C₁-C₁₂)алифатический фрагмент или (C₆-C₁₀)арил; или две группы R могут быть взяты вместе с атомом азота, с которым они соединены, с образованием 3-10-членного неароматического кольца; и

где R² независимо замещен с помощью 0-5 R';

R³ выбирают из следующих фрагментов:

-(C₁-C₆)алкил, -(C₂-C₆)алкенил, -C≡CH, -CN, галоген, C(O)O((C₁-C₆)алкил), C(O)((C₁-C₆)алкил), -(C₆-C₁₀)арил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероциклик, где каждый гетероарил и гетероцикл содержат 1-3 гетероатома, выбранных из N или O, и где R³ независимо замещен с помощью 0-5 R';

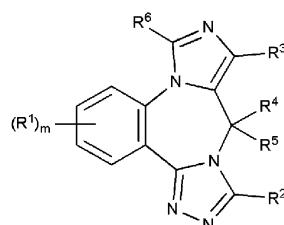
R⁴ и R⁵ представляют собой -H;

R⁶ выбирают из -H и -(C₁-C₆)алкила;

где в каждом случае присутствия R' независимо выбирают из галогена, -R'', OR'' и -N(R'')₂;

где в каждом случае присутствия R'' независимо выбирают из следующих фрагментов: H, -(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил, причем (C₁-C₁₂)алифатический фрагмент представляет собой линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода; алкенил или алкинил, содержащий от 2 до 12 атомов углерода.

2. Соединение формулы IV



IV,

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

m представляет собой 0-3;

каждый R¹ независимо выбирают из следующих фрагментов: галоген, -H, -(C₁-C₆)алкил, -C≡CH, -OH, -O((C₁-C₆)алкил), CF₃, OCF₃;

R² выбирают из -(CH₂)_nOR⁸ и -(CH₂)_nO(CH₂)_nR⁸, где n представляет собой целое число, выбранное из 0-4; каждый R⁸ представляет собой независимо -(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил или 5-10-членный гетероарил, где каждый 5-10-членный гетероарил содержит один атом азота, и в каждом случае присутствия, R⁸ независимо замещен с помощью 0-5 R';

R³ выбирают из следующих фрагментов:

-CN, галоген, -(C₂-C₆)алкенил, -(C₁-C₆)алкил, -C≡CH, -C≡CH-фенил, C(O)N((C₁-C₆)алкил)₂, C(O)NH((C₁-C₆)алифатический фрагмент), C(O)O((C₁-C₆)алкил), 5- или 6-членный гетероциклик и 5- или 6-членный гетероарил, где каждый 5- или 6-членный гетероциклик и 5- или 6-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O и N; где R³ независимо замещен с помощью 0-5 R'; и

(C₁-C₆)алифатический фрагмент представляет собой линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода; алкенил или алкинил, содержащий от 2 до 6 атомов углерода;

R⁴ и R⁵ представляют собой -H;

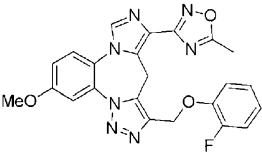
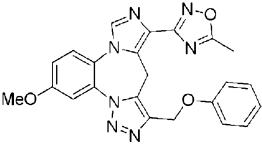
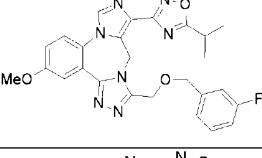
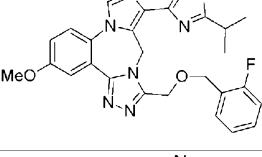
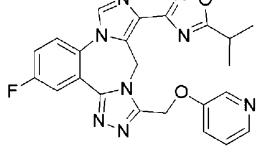
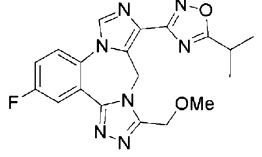
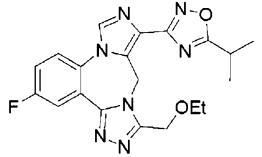
R⁶ выбирают из -H и -(C₁-C₆)алкила;

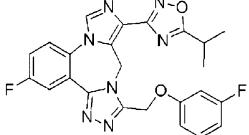
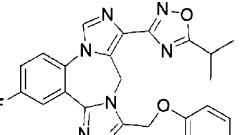
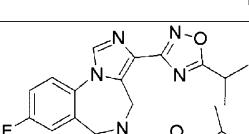
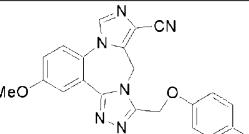
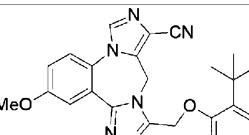
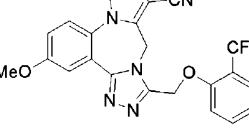
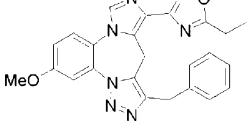
где в каждом случае присутствия R' независимо выбирают из галогена, -R'', OR'' и CF₃;

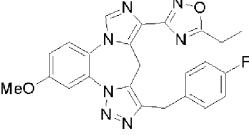
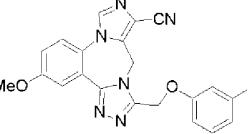
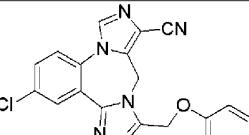
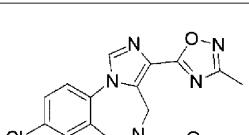
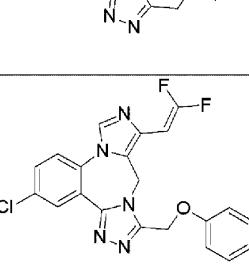
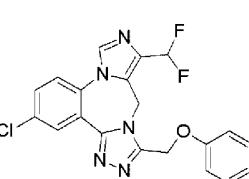
где в каждом случае присутствия R'' независимо выбирают из следующих фрагментов: H, -(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O и N; (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил.

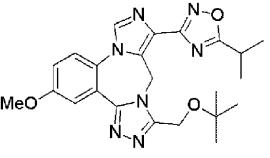
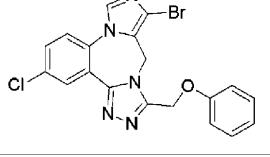
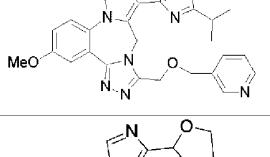
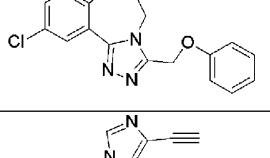
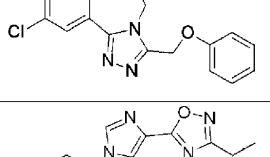
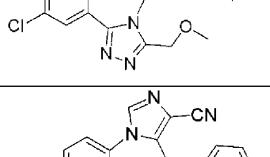
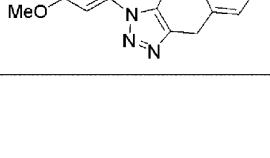
3. Соединение, выбранное из следующих соединений:

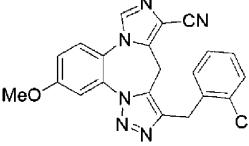
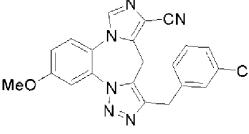
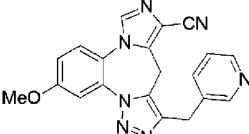
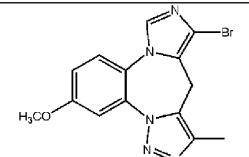
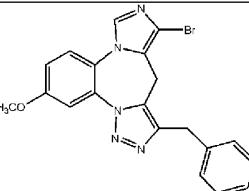
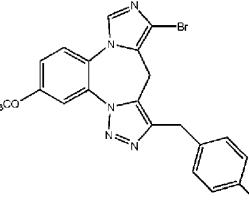
Соединение №	Структура
180	

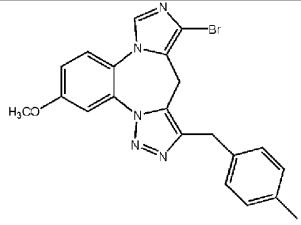
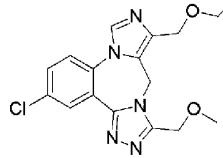
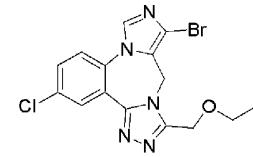
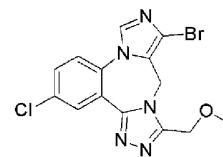
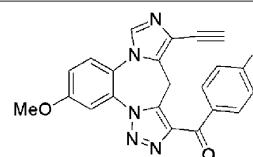
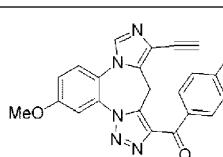
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	

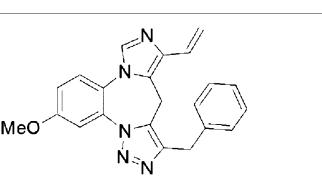
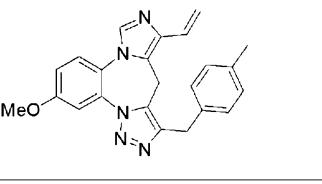
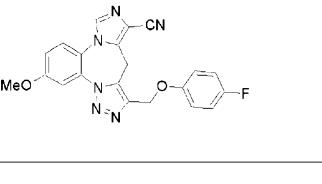
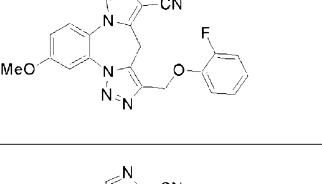
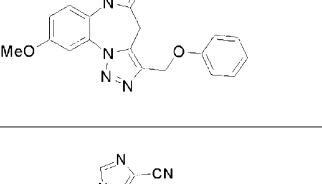
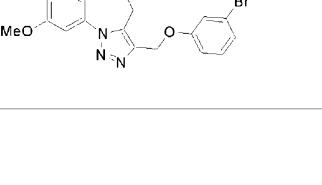
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

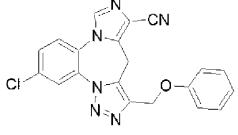
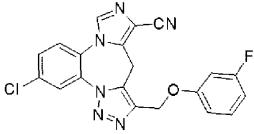
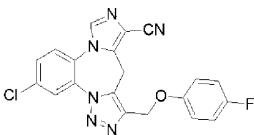
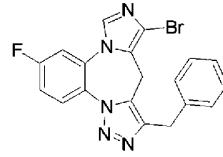
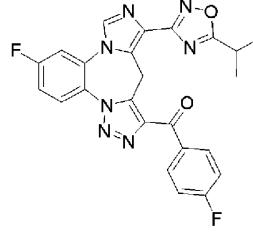
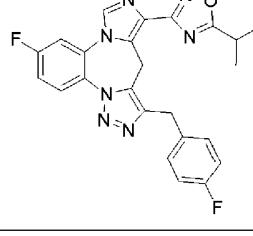
195	
196	
197	
198	
199	
200	

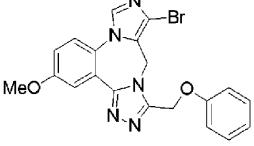
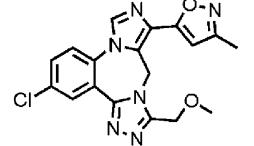
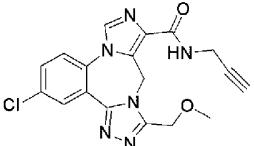
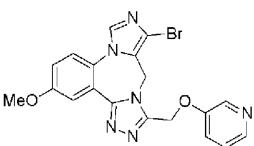
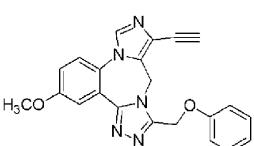
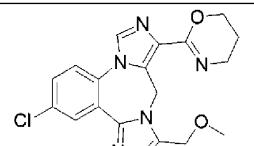
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

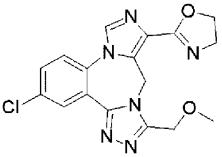
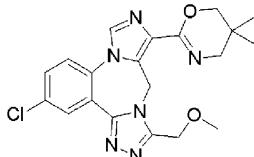
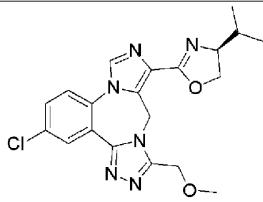
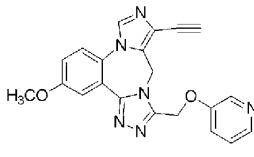
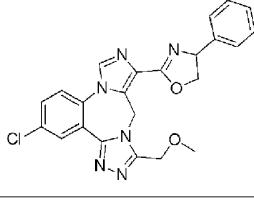
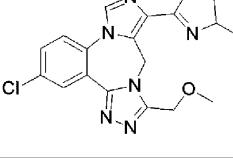
208	
209	
210	
211	
212	
213	

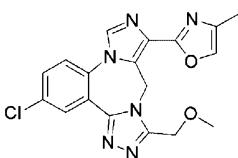
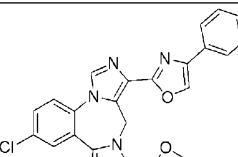
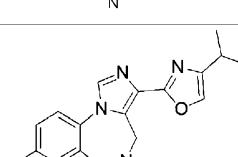
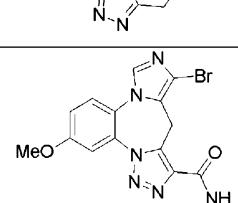
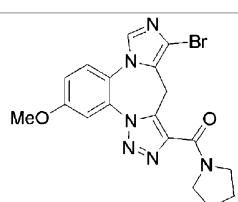
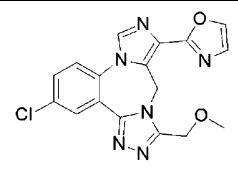
214	
215	
216	
217	
218	
219	

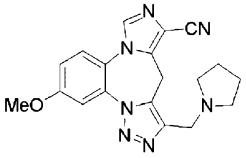
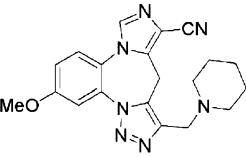
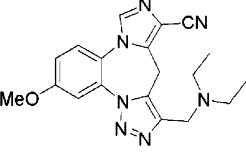
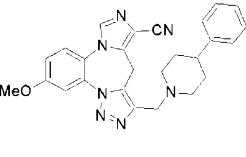
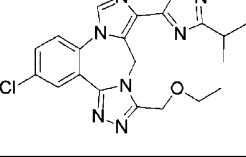
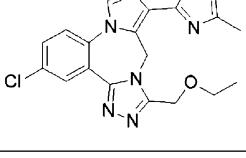
220	
221	
222	
223	
224	
225	

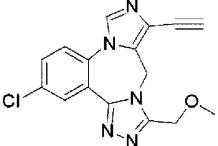
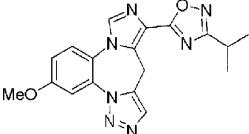
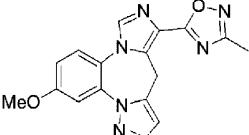
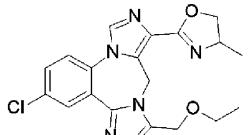
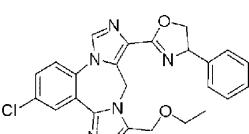
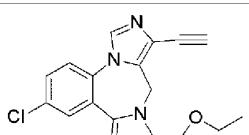
226	
227	
228	
229	
230	
231	

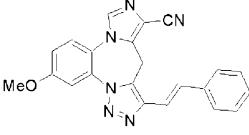
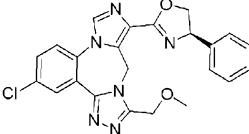
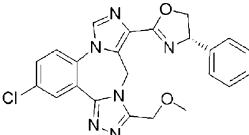
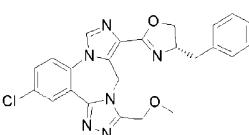
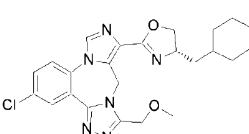
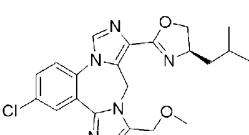
232	
233	
234	
235	
236	
237	

238	
239	
240	
241	
242	
243	

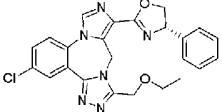
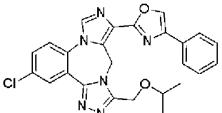
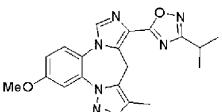
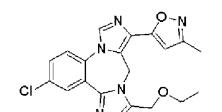
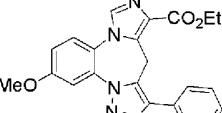
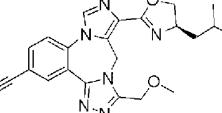
244	
245	
246	
247	
248	
249	

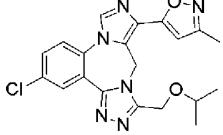
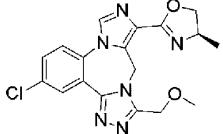
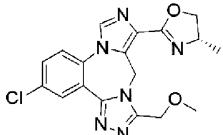
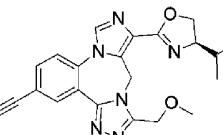
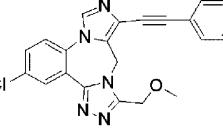
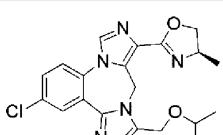
250	
251	
252	
253	
254	
255	

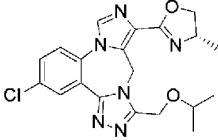
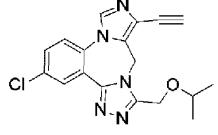
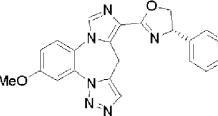
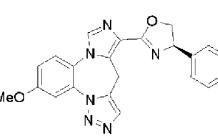
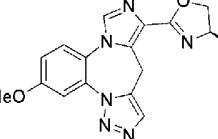
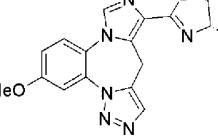
256	
257	
258	
259	
260	
261	

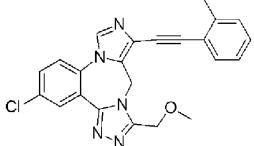
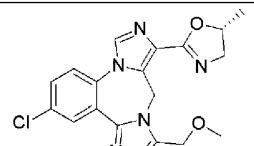
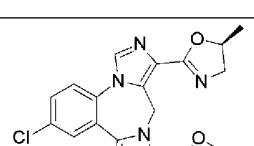
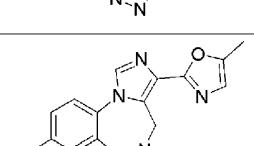
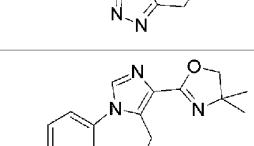
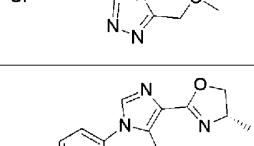
262	
263	
264	
265	
266	
267	

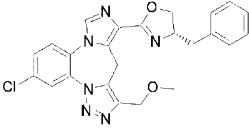
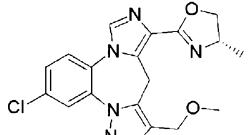
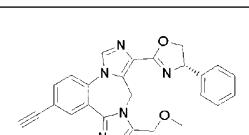
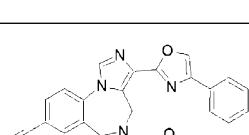
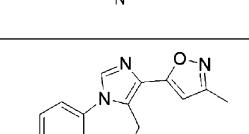
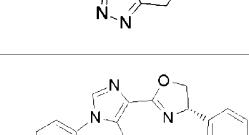
268	
270	
271	
272	
273	
274	

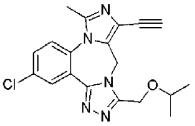
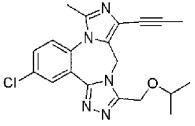
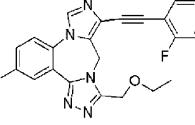
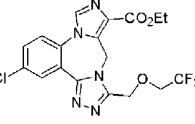
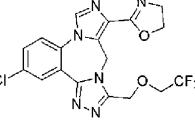
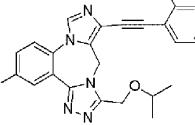
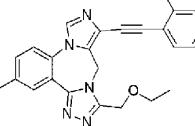
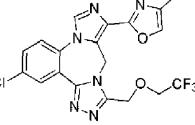
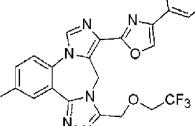
275	
276	
277	
278	
279	
280	

281	
282	
283	
284	
285	
286	

287	
288	
289	
290	
291	
292	

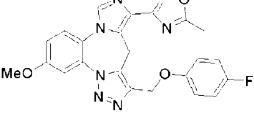
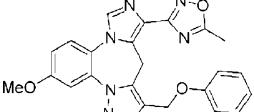
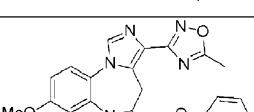
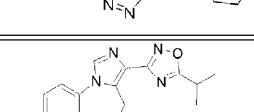
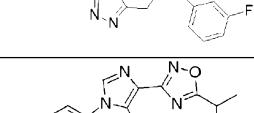
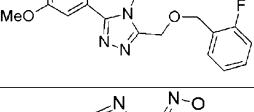
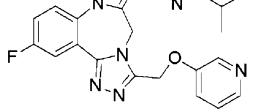
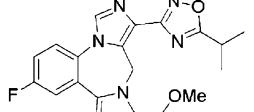
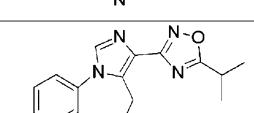
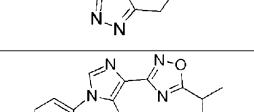
293	
294	
295	
296	
297	
298	

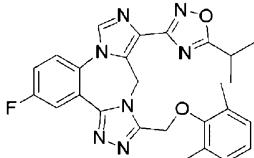
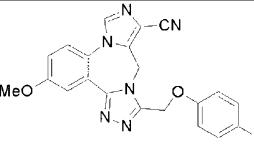
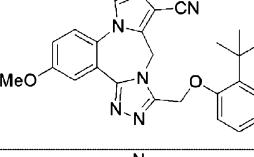
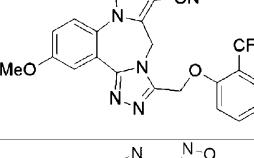
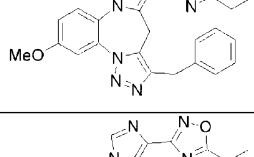
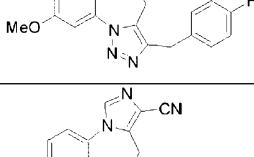
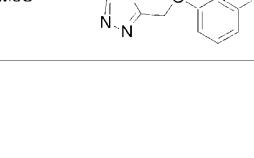
299	
300	
301	
302	
303	
304	

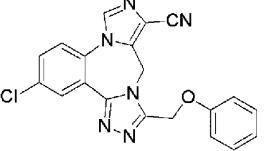
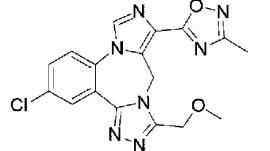
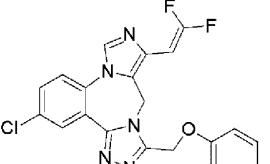
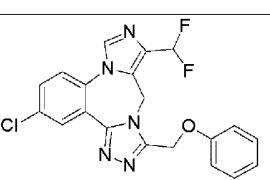
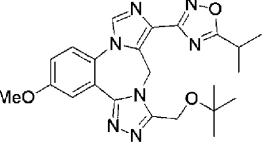
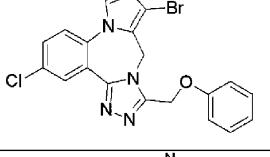
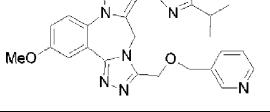
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	

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

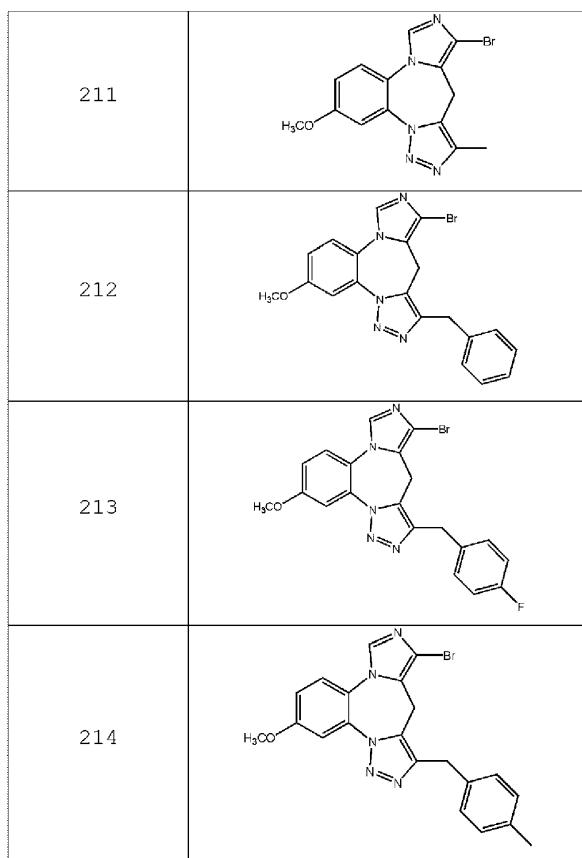
4. Соединение, выбранное из следующих соединений:

Соединение №	Структура
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	

197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	

204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	



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

5. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения, полезного для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС), по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации; и приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

6. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (CNS) или с раковой терапией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий стадию введения соединения по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинация.

7. Способ по п.6, где когнитивное нарушение представляет собой возрастное когнитивное нарушение.

8. Способ по п.6, где когнитивное нарушение представляет собой умеренное когнитивное нарушение (MCI).

9. Способ по п.8, где умеренное когнитивное нарушение представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI).

10. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой деменцию.

11. Способ по п.10, где деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

12. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой шизофрению или биполярное расстройство.

13. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой амиотрофический боковой склероз (ALS).

14. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

15. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой умственную отсталость.

16. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой болезнь Паркинсона (PD).

17. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой аутизм.

18. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой компульсивное поведение.

19. Способ по п.6, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой наркоманию.

20. Применение соединения по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации в качестве лекарственного препарата при лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС) или с раковой терапией, у субъекта, нуждающегося в этом.

21. Применение соединение по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством нервной системы (CNS), у субъекта или с раковой терапией, нуждающегося в этом.

22. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где когнитивное нарушение представляет собой возрастное когнитивное нарушение.

23. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где когнитивное нарушение представляет собой умеренное когнитивное нарушение (MCI).

24. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.23, где умеренное когнитивное нарушение представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI).

25. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой деменцию.

26. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.25, где деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

27. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой шизофрению или биполярное расстройство.

28. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой амиотрофический боковой склероз (ALS).

29. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

30. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой умственную отсталость.

31. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой болезнь Паркинсона (PD).

32. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой аутизм.

33. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой компульсивное поведение.

34. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации по п.21, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой наркоманию.

35. Применение соединения по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, диастереоизомера, Z- или E-изомера, или их комбинации при приготовлении лекарственного препарата для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы (CNS) или раковой терапией, у субъекта, нуждающегося в этом.

36. Применение по п.35, где когнитивное нарушение представляет собой возрастное когнитивное нарушение.

37. Применение по п.35, где когнитивное нарушение представляет собой умеренное когнитивное нарушение (MCI).

38. Применение по п.37, где умеренное когнитивное нарушение представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение (aMCI).

39. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой деменцию.

40. Применение по п.39, где деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

41. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой шизофрению или биполярное расстройство.

42. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой амиотрофический боковой склероз (ALS).

43. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

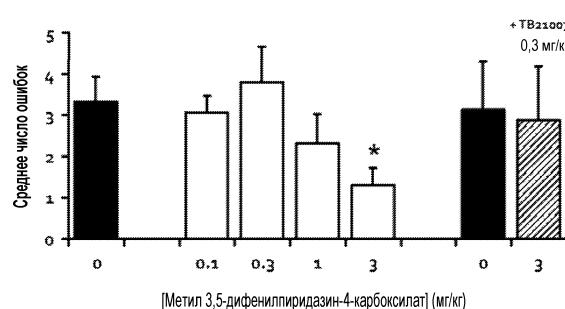
44. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой умственную отсталость.

45. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой болезнь Паркинсона (PD).

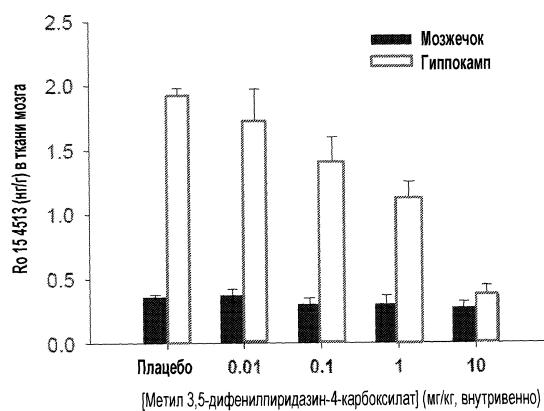
46. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой аутизм.

47. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой компульсивное поведение.

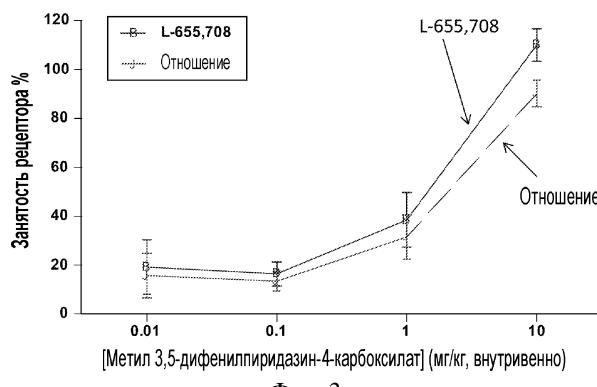
48. Применение по п.35, где расстройство центральной нервной системы (CNS) представляет собой наркоманию.



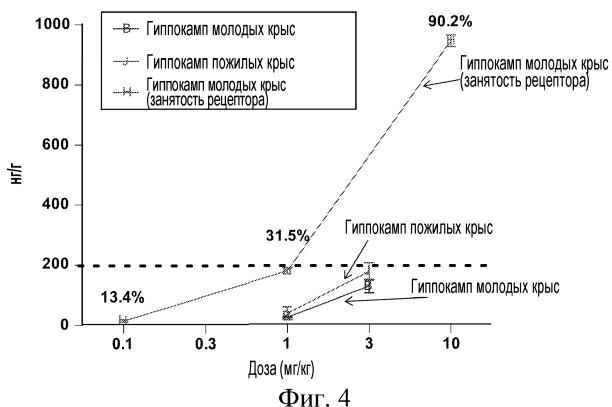
Фиг. 1



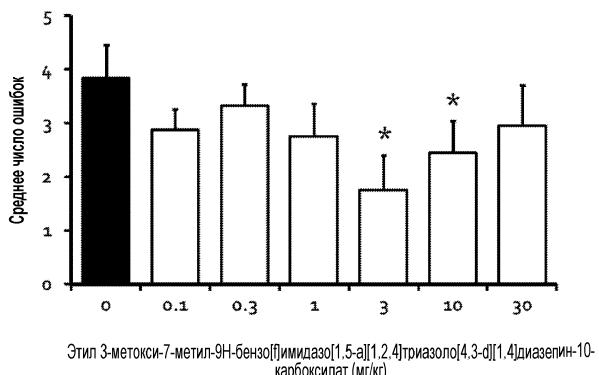
Фиг. 2



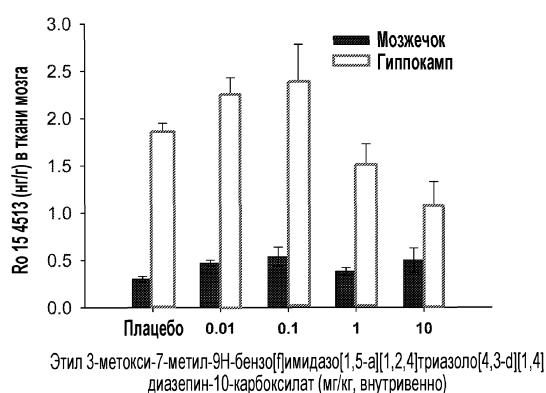
Фиг. 3



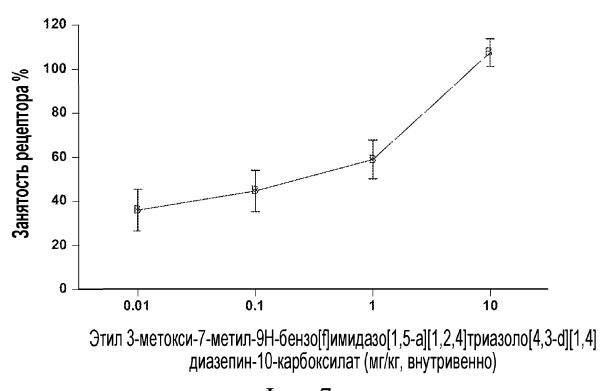
Фиг. 4



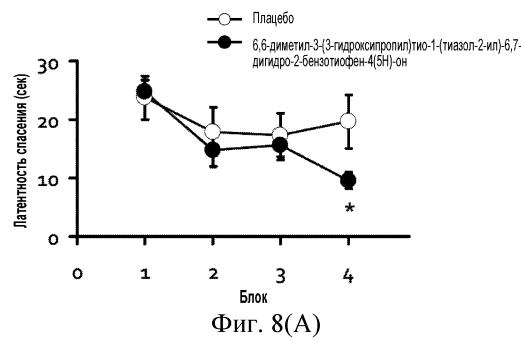
Фиг. 5



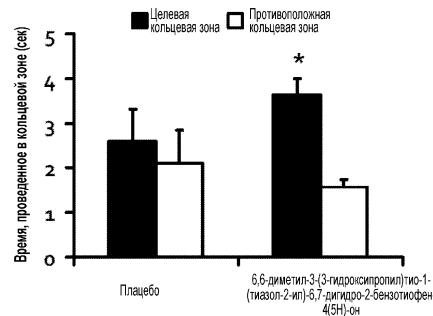
Фиг. 6



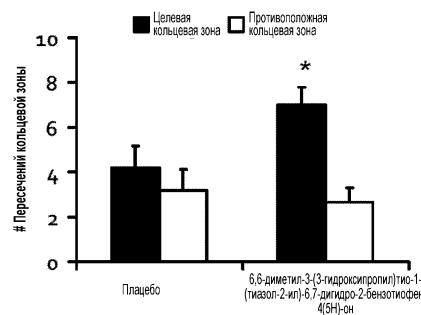
Фиг. 7



Фиг. 8(А)



Фиг. 8(В)



Фиг. 8(С)

