

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 018994

(13) В1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.12.30

(51) Int. Cl. C07D 451/02 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201101162

(22) Дата подачи заявки
2010.01.29

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКОГО АМИДА ДЛЯ УСИЛЕНИЯ
ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИХ СИНАПТИЧЕСКИХ ОТВЕТОВ**

(31) 61/206,642

(56) WO-A1-2008143963

(32) 2009.02.02

WO-A1-1999021422

(33) US

WO-A1-1998035950

(43) 2012.01.30

(86) PCT/US2010/000255

(87) WO 2010/087981 2010.08.05

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

(72) Изобретатель:

Мюллер Рудольф, Стрит Лесли Дж.
(US)

(74) Представитель:

Виноградов С.Г., Дунай Д.М., Венско
А.Н. (BY)

018994
B1

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам для использования в профилактике и лечении церебральной недостаточности, включая усиление функционирования рецепторов в синапсах в мозговых сетях, отвечающих за поведение низшего и высшего порядка. Указанные мозговые сети участвуют в регулировании когнитивных способностей, связанных с расстройствами памяти, такими как наблюдаемые при различных формах слабоумия, при дисбалансе неврональной активности между различными областями мозга, на что указывают такие заболевания, как болезнь Паркинсона, шизофрения, приступы апноэ во время сна, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и аффективное расстройство или расстройство настроения, и при заболеваниях, при которых возникает дефицит нейротрофических факторов, а также при таких заболеваниях, как синдром центрального апноэ сна, вызванного инсультом, синдром обструктивного апноэ сна, синдром врожденной гиповентиляции, синдром гиповентиляции вследствие ожирения, синдром внезапной смерти внешне здорового ребёнка, синдром Ретта, повреждения спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, дыхание Чейна-Стокса, центральный врождённый гиповентиляционный синдром, синдром Прадера-Вилли и смерть мозга. В частности, изобретение относится к бициклическим амидным соединениям, применяемым для лечения указанных состояний, и способам использования указанных соединений для проведения такого лечения.

B1

018994

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам для использования при профилактике и лечении церебральной недостаточности, включая активацию функционирования рецепторов в синапсах в мозговых сетях, отвечающих за различные типы поведения. Дисбаланс неврональной активности между различными областями мозга может привести к ряду заболеваний, в том числе психиатрических и неврологических заболеваний, таких как нарушение памяти, болезнь Паркинсона, шизофрения, дефицитарное расстройство внимания, аффективное расстройство или расстройство настроения, и нарушения, обусловленные дефицитом нейротрофических факторов. В соответствии с конкретной особенностью настоящего изобретения относится к соединениям, применяемым для лечения таких заболеваний, и способам использования таких соединений для проведения такого лечения.

Предпосылки создания изобретения

Высвобождение глутамата в синапсы на многих участках переднего мозга млекопитающего стимулирует два класса постсинаптических, ионотропических глутаматных рецепторов. Указанные классы обычно именуются AMPA-рецепторами и рецепторами N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA). AMPA-рецепторы опосредуют потенциалонезависимый быстрый возбуждающий постсинаптический ток (быстрый ВПСТ), в то время как NMDA-рецепторы генерируют потенциалозависимый медленный возбуждающий ток. Исследования, проведенные на срезах гиппокампа или коры головного мозга, указывают на то, что быстрый ВПСТ, опосредованный AMPA-рецептором, в основном является, несомненно, доминирующим компонентом в большинстве глутаматергических синапсов, и активация AMPA-рецепторов обычно является предварительным условием для активации NMDA-рецепторов.

AMPA-рецепторы экспрессированы по всей центральной нервной системе. Указанные рецепторы находятся в больших концентрациях в поверхностных слоях новой коры головного мозга, в каждой из основных синаптических зон гиппокампа и в стриарном комплексе в соответствии с публикацией Monaghan et al., в Brain Research 324:160-164 (1984). Исследования, проведенные на животных и людях, указывают, что данные структуры организуют сложные перцептуально-моторные процессы и создают основу поведения высшего порядка. Таким образом, AMPA-рецепторы опосредуют передачу в тех мозговых сетях, которые являются ответственными за основную когнитивную деятельность. Ввиду вышеуказанных причин, лекарственные препараты, регулирующие и тем самым активирующие функционирование AMPA-рецепторов, могли бы существенно способствовать повышению интеллектуальной деятельности, и такие лекарственные препараты также должны способствовать кодированию памяти. Результаты экспериментальных исследований, опубликованные Arai и Lynch, Brain Research 598:173-184 (1992), указывают на то, что повышение величины синаптического(их) ответа(ов), опосредованных AMPA-рецептором, увеличивает индукцию долгосрочного потенцирования (LTP). Долгосрочное потенцирование является стабильным повышением прочности синаптических контактов, следующим за повторяющейся физиологической активностью, тип которой, как известно, возникает в мозге в процессе обучения.

Соединения, усиливающие функционирование субтипа AMPA глутаматных рецепторов, способствуют индукции долгосрочного потенцирования и усвоению обучающих заданий в соответствии с изменениями в ряде парадигм. См., например, Granger et al., Synapse 15:326-329 (1993); Staubli et al., PNAS 91:777-781 (1994); Arai et al., Brain Res. 638:343-346 (1994); Staubli et al., PNAS 91:11158-11162 (1994); Shors et al., Neurosci. Lett 186:153-156 (1995); Larson et al., J. Neurosci. 15:8023-8030 (1995); Granger et al., Synapse 22:332-337 (1996); Arai et al., JPET 278:627-638 (1996); Lynch et al., Internat. Clin. Psychopharm. 11:13-19 (1996); Lynch et al., Exp. Neurology 145:89-92 (1997); Ingvar et al., Exp. Neurology 146:553-559 (1997); Hampson, et al., J. Neurosci. 18:2748-2763 (1998); Rorizzo et al., PLoS Biol 3(9): 1-14 (2006) и Lynch и Rogers, US Patent 5747492. Имеется значительный объем данных, подтверждающих, что долгосрочное потенцирование является субстратом памяти. Например, соединения, блокирующие долгосрочное потенцирование, препятствуют формированию памяти у животных, и определенные лекарственные средства, нарушающие процесс обучения людей, антагонизируют стабилизацию долгосрочного потенцирования, о чем сообщалось в работе del Cerro и Lynch, Neuroscience 49: 1-6 (1992). Усвоение простого задания индуцирует долгосрочное потенцирование в гиппокампе, что блокирует долгосрочное потенцирование, генерируемое высокочастотной стимуляцией (Whitlock et al., Science 313:1093-1097 (2006)), и механизм, поддерживающий долгосрочное потенцирование, поддерживает пространственную память (Pastalkova, et al., Science 313:1141-1144 (2006)). Существенно важным для области обучения является обнаружение того, что лечение *in vivo* с использованием позитивного модулятора AMPA глутаматного рецептора обеспечивает восстановление стабилизации базального дендритического долгосрочного потенцирования у животных среднего возраста (Rex, et al., J. Neurophysiol. 96:677-685 (2006)).

Возбуждающая синаптическая трансмиссия обеспечивает основной путь, по которому происходит увеличение нейротрофических факторов в специфических участках мозга. Было обнаружено, что потенцирование функции AMPA-рецептора как такового модуляторами, повышает уровни нейротрофинов, в частности, нейротрофических факторов головного мозга (НФГМ). См., например, Lauterborn, et al., J. Neurosci. 20:8-21 (2000); Gall, et al., U.S. Patent 6030968; Lauterborn, et al., JPET 307:297-305 (2003); и Mackowiak, et al., Neuropharmacology 43:1-10 (2002). В других исследованиях уровни нейротрофических факторов головного мозга связывают с рядом неврологических нарушений, таких как болезнь Паркинсо-

на, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), аутизм, Х-синдром задержки психического развития и синдром Петта (RTT). См., например, O'Neill, et al., Eur. J. Pharmacol. 486:163-174 (2004); Kent, et al., Mol. Psychiatry 10:939-943 (2005); Riikonen, et al., J. Child Neurol. 18:693-697 (2003) и Chang, et al., Neuron 49:341-348 (2006). Таким образом, потенциаторы AMPA-рецептора могут оказаться полезными для лечения указанных, а также иных неврологических заболеваний, обусловленных глутаматергическим дисбалансом или дефицитом нейротрофических факторов.

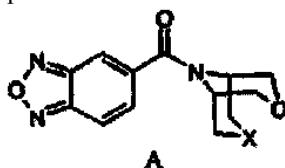
Прототип для соединения, селективно активирующего AMPA-рецептор, был описан Ito et al., J. Physiol. 424:533-543 (1990). Указанные авторы обнаружили, что ноотропное лекарственное средство - анирацетам (N-анизоил-2-пирролидинон) увеличивает токи, опосредованные мозговыми AMPA-рецепторами, экспрессированными в ооцитах Xenopus, не оказывая при этом негативного воздействия на ответы γ -аминобутировой кислоты (GABA), каневой кислоты (KA) или NMDA-рецепторов. Также было продемонстрировано, что инфузия анирацетама в срезы гиппокампа существенно повышает величину быстрых синаптических потенциалов, не изменяя при этом основных мембранных свойств. Было подтверждено, что анирацетам усиливает синаптические ответы в нескольких участках гиппокампа и что он не оказывает влияния на потенциалы, опосредованные NMDA-рецептором (Staubli et al., Psychobiology 18:377-381 (1990) и Xiao et al., Hippocampus 1:373-380 (1991)).

Было обнаружено, что анирацетам характеризуется исключительно быстрым воздействием и выведением и может быть неоднократно применен, не вызывая при этом явных длительных эффектов, что является желательными характеристиками для лекарственных препаратов, обуславливающих поведение. Тем не менее, анирацетам обладает рядом недостатков. Маловероятно, что периферийное введение анирацетама окажет влияние на мозговые рецепторы. Лекарственное средство оказывает воздействие только при высоких концентрациях (приблизительно 1000 мкМ), и приблизительно 80% лекарственного средства после периферийного введения в организм человека преобразуется в анизоил- γ -аминобутировую кислоту (Guenzi и Zanetti, J. Chromatogr. 530:397-406 (1990)). Было обнаружено, что метаболит - анизоил- γ -аминобутировая кислота обладает в меньшей степени активностью по сравнению с анирацетамом. Дополнительно к указанным проблемам анирацетам оказывает предполагаемое воздействие на множество иных нейротрансмиттерных и ферментативных мишней в мозге, что обуславливает неопределенность механизма любого заявляемого терапевтического воздействия лекарственного препарата. См., например, Himori, et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior 47:219-225 (1994); Pizzi et al., J. Neurochem. 61:683-689 (1993); Nakamura и Shirane, Eur. J. Pharmacol. 380: 81-89 (1999); Spignoli и Pepeu, Pharmacol. Biochem. Behav. 27: 491-495 (1987); Hall и Von Voigtlander, Neuropharmacology 26:1573-1579(1987); и Yoshimoto et al., J. Pharmacobiodyn. 10:730-735(1987).

Класс усиливающих AMPA-рецептор соединений, который не проявляет низкой активности и внутренней нестабильности, характерной для анирацетама, был описан (Lynch и Rogers, US Patent 5747492). Указанные соединения, названные "ампакины^R", могут являться замещенными бензамидами, которые включают, например, 6-(пиперидин-1-илкарбонил)хиноксалин (CX516; Ampalex^R). Обычно они являются химически более стабильными, чем анирацетам, и проявляют более высокую биодоступность. CX516 характеризуется активностью при испытаниях на животных, проведенных с целью обнаружения эффективных лекарственных средств для лечения нарушений памяти, шизофрении и депрессии. При проведении трех отдельных клинических испытаний CX516 продемонстрировал признаки, подтверждающие его эффективность в улучшении различных форм человеческой памяти (Lynch et al., Internat. Clin. Psychopharm. 11:13-19 (1996); Lynch et al., Exp. Neurology 145:89-92 (1997); Ingvar et al., Exp. Neurology 146:553-559 (1997)).

Было обнаружено, что другой класс ампакинов - бензоксазины - обладает исключительно высокой активностью в моделях *in vitro* и *in vivo* для оценки вероятности повышения когнитивной способности. (Rogers и Lynch; US Patent 5736543). Замещенные бензоксазины являются аналогами жесткого бензамида с отличающимися от эластичного бензамида CX516 свойствами, модулирующими receptor.

Было обнаружено, что определенные замещенные [2.1.3] соединения бензоксадиазола являются существенно более активными в животных моделях синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), шизофрении и когнитивных расстройств по сравнению с ранее раскрытыми соединениями в патентах США 2002/0055508 и 2002/0099050. Указанный новый класс бициклических амидов, описание которого приведено более детально в настоящем патенте, проявляют существенную активность для усиления AMPA-опосредованных глутаматергических синаптических ответов.



Краткое изложение существа изобретения

Особенность настоящего изобретения заключается в том, что оно включает соединение, проиллюстрированное на структуре А и других структурах и описанное в разделе II нижеприведенного подробно-

го описания изобретения. Было обнаружено, что введение соединений указанного класса обеспечивает усиление AMPA-опосредованных глутаматергических синаптических ответов и существенное улучшение поведения грызунов при проведении d-амфетамин-стимулированного локомоторного теста. Указанный поведенческий тест оказался полезным при оценке эффективности нейролептических лекарственных средств для лечения шизофрении и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Соединения являются существенно более активными по сравнению с ранее описанными соединениями при усилении глутаматергических синаптических ответов *in vivo*. Такая активность воплощается в фармацевтические соединения и соответствующие способы использования таких соединений, в том числе способов лечения, при которых используют существенно более низкие концентрации настоящих соединений по сравнению с композициями известного уровня техники. Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением проявляют более высокие фармакокинетические свойства по сравнению с ранее описанными соединениями и обладают высокой пероральной биодоступностью.

Способность соединений в соответствии с настоящим изобретением усиливать ответы, опосредованные AMPA-рецепторами, позволяет использовать соединения для различных целей. Указанные цели включают улучшенное обучение поведению, зависящему от глутаматных рецепторов, лечение заболеваний, при которых происходит сокращение количества или снижение эффективности AMPA-рецепторов или синапсов, использующих указанные рецепторы, и усиление возбуждающей синаптической активности с целью восстановления нарушенного равновесия между подобластями мозга или повышения уровня нейротрофических факторов.

Другая особенность настоящего изобретения заключается в том, что оно включает способ лечения млекопитающего субъекта, страдающего от гипоглутаматергического состояния или дефицита количества или интенсивности возбуждающих синапсов или количества AMPA-рецепторов, что приводит к нарушению памяти или других когнитивных функций. Такие состояния также могут привести к возникновению кортикально/стриарного дисбаланса, приводящего к шизофрении или шизофреноморфному поведению.

В соответствии с указанными способами такого субъекта лечат эффективным количеством соединения, проиллюстрированного на структуре I и описанного в разделе II нижеприведенного подробного описания изобретения, в фармацевтически приемлемом носителе. Указанные и другие цели и признаки настоящего изобретения очевидны из следующего ниже подробного описания настоящего изобретения, которое ведется со ссылками на прилагаемые чертежи.

Подробное описание изобретения

I. Определения.

Приведенные ниже термины имеют следующие определения, если не указано иное. Другие термины, используемые для описания настоящего изобретения, имеют те же самые определения, так как указанные термины обычно используют специалисты в данной области техники.

Термин "соединение" используется в данном контексте для обозначения любого специфического химического соединения, раскрытоого в настоящем патенте. В пределах его использования в данном контексте термин в целом относится к единичному стабильному соединению, но в определенных случаях он также может относиться к стереоизомерам и(или) оптическим изомерам (включая энантиочистые соединения, энантиомерно обогащенные соединения и рацемические смеси) раскрытых соединений.

Термин "эффективное количество" относится к количеству выбранного соединения формулы I, используемому в контексте его целевого назначения для достижения желаемого результата, например для усиления глутаматергического синаптического ответа путем повышения активности AMPA-рецептора. Точное используемое количество изменяется в зависимости от конкретно выбранного соединения и его предполагаемого использования, возраста и веса субъекта, пути введения и т.д., но оно может быть легко определено путем проведения стандартного эксперимента. В случае лечения состояния или стадии заболевания эффективное количество представляет собой то количество, которое используют для эффективного лечения конкретного состояния или стадии заболевания.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или вспомогательному веществу, которое не является неприемлемо токсичным для субъекта, которому его вводят. Детальное описание фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ приведено в E.W. Martin "Remington's Pharmaceutical Sciences".

"Фармацевтически приемлемая соль" аминного соединения, такого как, например, соединения, предусматриваемого в настоящем изобретении, является аммониевой солью, имеющей в качестве противоиона неорганический анион, такой как хлорид, бромид, иодид, сульфат, сульфит, нитрат, нитрит, фосфат и т.д. или органический анион, такой как ацетат, малонат, пируват, пропионат, фурмарат, циннат, тозилат и т.д.

Термин "пациент" или "субъект" используют по всему тексту описания изобретения для описания животного, в основном млекопитающего животного, в том числе человека, которому предоставляется лечение с использованием соединений или композиций в соответствии с настоящим изобретением или в отношении которого применяют соединения или композиции в соответствии с настоящим изобретением. Для лечения указанных состояний или стадий заболевания, являющихся специфическими для конкретно-

го животного (в частности, например, человеческого субъекта или пациента) или для применения в отношении указанных состояний или стадий заболевания, термин "пациент" или "субъект" относится к такому конкретному животному.

Термин "сенсомоторные нарушения" используют для описания нарушения, возникающего у пациента или субъекта и связанного с неспособностью объединить в единое целое внешнюю информацию, полученную от пяти известных органов чувств таким образом, чтобы направить соответствующие физические ответы, включающие движение и действие.

Термин "когнитивная задача" или "когнитивная функция" используют для описания приложения усилий или выполнения процесса пациентом или субъектом, предусматривающих мышление или познание. Различные функции ассоциативных зон париетальных, темпоральных и фронтальных долей коры головного мозга, которые составляют приблизительно 75% тканей мозга человека, отвечают за переработку значительной части информации, проходящей между "сенсорным входом" и "моторным выходом". Различные функции ассоциативных зон коры головного мозга нередко рассматриваются как познание, которое дословно обозначает процесс, с помощью которого мы познаем мир. Выборочное обращение внимания на конкретный стимул, распознавание и определение признаков соответствующего стимула и планирование и проверка ответа опытом являются частью опосредованных мозгом человека процессов или способностей, относящихся к познанию.

Термин "мозговая сеть" используют для описания различных анатомических областей мозга, которые связываются друг с другом за счет синаптической активности нейрональных клеток.

Термин "AMPA-рецептор" относится к агрегации белков, обнаруженной в ряде мембран, которая позволяет положительным ионам проходить через мембрану в ответ на связывание глутамата или AMPA ($DL-\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота), но не NMDA.

Термин "возбуждающий синапс" используют для описания межклеточного соединения, на котором выработка химического мессенджера одной клеткой вызывает деполяризацию внешней мембранны другой клетки. Возбуждающий синапс характеризуется постсинаптический нейрон, имеющий потенциал реверсии, являющийся более положительным, чем пороговый потенциал и, следовательно, в таком синапсе нейротрансмиттер увеличивает вероятность возникновения возбуждающего постсинаптического потенциала (нейрон возбуждается, создавая потенциал действия). Потенциалы реверсии и пороговые потенциалы определяют постсинаптическое возбуждение и торможение. Если потенциал реверсии для постсинаптического потенциала (ПСП) является более положительным, чем порог потенциала действия, эффект трансмиттера является возбуждающим, и он создает возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) и активизирует потенциал действия нейроном. Если потенциал реверсии для постсинаптического потенциала является более отрицательным, чем порог потенциала действия, трансмиттер является тормозящим и может генерировать тормозящие постсинаптические потенциалы (ТПСП), тем самым снижая вероятность того, что синапс активизирует потенциал действия. Общее правило для постсинаптического действия заключается в следующем: если потенциал реверсии является более положительным, чем порог, возникает возбуждение; торможение возникает в том случае, если потенциал реверсии является более отрицательным, чем порог. См., например, Chapter 7, NEUROSCIENCE. edited by Dale Purves, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 1997.

Термин "моторная задача" используют для описания усилий, предпринимаемых пациентом или субъектом, и включающих движение или действие.

Термин "перцептивная задача" используют для описания действия, производимого пациентом или субъектом, для обращения внимания на сенсорные входы.

Термин "синаптический ответ" используют для описания биофизических реакций в одной клетке вследствие высвобождения химических мессенджеров другой клеткой, с которой она находится в тесном контакте.

Термин "гипоглутаматергическое состояние" используют для описания стадии или состояния, при котором опосредованная глутаматом (или сопутствующими возбуждающими аминокислотами) трансмиссия снижается ниже нормальных уровней. Трансмиссия включает выработку глутамата, связывание с постсинаптическими рецепторами и открытие каналов, составляющих единое целое с указанными рецепторами. Конечной точкой гипоглутаматергического состояния является уменьшенный возбуждающий постсинаптический ток. Состояние может возникнуть из любой из трех вышеуказанных фаз трансмиссии. Состояния или стадии заболевания, которые рассматриваются как гипоглутаматергические состояния и которые могут быть подвергнуты лечению с использованием соединений, композиций и способов в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, потерю памяти, деменцию, депрессию, нарушение внимания, сексуальную дисфункцию, нарушение движений, включая болезнь Паркинсона, шизофрению или шизофреноидное поведение, нарушения памяти и усвоения, включая нарушения, связанные с возрастом, травмами, инсультами и нейродегенеративными заболеваниями, то есть с заболеваниями, связанными с медикаментозными состояниями, нейротоксическими средствами, болезнью Альцгеймера и старением и приступами апноэ во время сна. Указанные состояния легко распознаются и диагностируются специалистами в данной области техники.

Термин "кортикально-стириарный дисбаланс" используют для описания состояния, при котором ба-

ланс нейрональной активности во взаимосвязанных коре головного мозга и нижележащем стриарном комплексе отклоняется в сторону от нормального. Оценку "активности" можно осуществить путем электрической регистрации или с использованием молекулярно-биологических методов. Дисбаланс может быть определен путем использования указанных критериев в отношении двух структур или на основе функциональных (поведенческих или физиологических) критериев.

Термин "аффективное расстройство" или "расстройство настроения" характеризует состояние, при котором печаль или эйфория являются всепоглощающими и сохраняются после ожидаемого воздействия стрессового жизненного случая, либо они возникают эндогенно. В целях данного описания термин "аффективное расстройство" охватывает все типы расстройств настроения, описанных, например, в работе, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSMIV), pages 317-391.

Термин "шизофрения" используют для описания состояния, являющегося известным типом психоза, характеризующегося нарушениями процессов мышления, таких как мания и галлюцинация, полная потеря интереса лица к другим людям и внешнему миру и уход в себя. В настоящее время шизофрения рассматривается скорее как группа психических расстройств, а не как единичный синдром, и существует разграничение между реактивной шизофренией и непрерывно текущей шизофренией. В целях настоящего описания термин "шизофрения" или "шизофреноморфный" охватывает все типы шизофрении, включая амбулаторную шизофрению, кататоническую шизофрению, гебефреническую шизофрению, латентную шизофрению, непрерывно текущую шизофрению, псевдоневротическую шизофрению, реактивную шизофрению, простую шизофрению, и сопутствующие психотические расстройства, аналогичные шизофрении, но которые не обязательно диагностируются как шизофрения как таковая. Шизофрению и иные психотические расстройства можно диагностировать, используя рекомендации, изложенные, например, в работе Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV) Sections 293.81, 293.82, 295.10, 295.20, 295.30, 295.40, 295.60, 295.70, 295.90, 297.1, 297.3, 298.8.

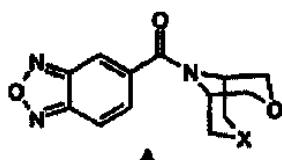
Термин "функция мозга" используют для описания комбинированных задач восприятия, объединения в целое, фильтрования и ответной реакции на внешние стимулы и внутренние мотивационные процессы.

Термин "нарушенный" используют для описания функции, работающей на уровне ниже нормального уровня. На нарушенные функции может быть оказано сильное воздействие, в результате чего функция практически не выполняется, она фактически не существует, либо работает на уровне существенно ниже нормального. Нарушенные функции также могут быть субоптимальными. Для каждого отдельного пациента характерна своя степень тяжести нарушения функции, и она зависит от состояния, подлежащего лечению.

Термин "приступы апноэ во время сна" в целях настоящего описания относится к расстройствам сна, связанным с дыханием, при этом существуют два типа нарушений: синдром центрального апноэ сна и синдром обструктивного апноэ сна. Синдром центрального апноэ сна определяется как неврологическое состояние, вызывающее прекращение всех дыхательных усилий в процессе сна, обычно сопровождающееся снижением насыщения крови кислородом, если центр мозгового ствола, регулирующий дыхание, отключается, прекращаются дыхательные усилия и дыхание останавливается. Человек просыпается за счет автоматического дыхательного рефлекса, что, в конечном счете, может привести вообще к недосыпанию. Синдром обструктивного апноэ сна характеризуется повторяющимися паузами дыхания во время сна ввиду обструкции и (или) коллапса верхних дыхательных путей с последующим просыпанием для возобновления дыхания. Во время эпизодов апноэ дыхательные усилия не прекращаются. Термин "пролекарство", используемый в целях настоящего описания, относится к метаболически лабильному производному, являющемуся фармакологически неактивным в исходной форме, но которое быстро метаболизируется в плазме человека или животного в фармакологически активную форму. Примеры пролекарств в целях настоящего описания включают без ограничения эфирные производные гидроксила, содержащие части, при этом такие сложные эфиры включают без ограничения соединения, образованные из замещенных или незамещенных природных или не встречающихся в природе аминокислот.

II. Соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение предусматривает создание соединений, обладающих свойством усиления функции АМРА-рецептора. Указанные соединения включают соединения, имеющие структуру формулы А, приведенную ниже:



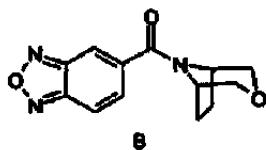
в которой

$X = O$, или $(CH_2)_n$

$n = 0$ или 1

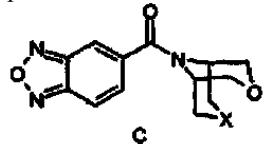
или фармацевтически приемлемую соль, сольват или их полиморф.

Предпочтительный пример осуществления настоящего изобретения включает соединения в соответствии с формулой В, приведенной ниже



или фармацевтически приемлемую соль, сольват или их полиморф.

Дополнительный предпочтительный пример осуществления настоящего изобретения включает соединения в соответствии с формулой С, приведенной ниже



в которой

X = O, или CH₂, или фармацевтически приемлемую соль, сольват или их полиморф.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение предусматривает создание соединений формул А, выбранных из

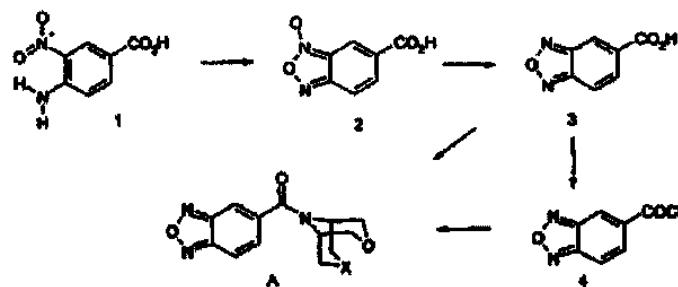
[2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон,

[2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон и

[2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон.

III. Синтез.

Синтез соединений в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно проводят по ниже-приведенной схеме. Также могут быть использованы альтернативные способы синтеза по аналогии, основывающиеся на методологии, существующей в данной области техники. Каждое соединение может быть получено с использованием описанного способа синтеза при соблюдении предлагаемого химического состава, представленного в данном описании, либо путем внесения незначительных изменений в процесс синтетической химии, используя хорошо известные способы в данной области техники. Подход к синтезу является достаточно простым и может быть легко изменен в пределах объема идей настоящего изобретения. Хлорангидрид 4 синтезируют, начиная с 4-амино-3-нитробензойной кислоты 1 сначала путем окисления с использованием отбеливателя для получения промежуточного соединения 2 и далее путем восстановления с помощью триэтилfosфита (P(OEt)₃) для получения бензофуразан карбоновой кислоты 3. Карбоновую кислоту 3 преобразовывали в хлорангидрид 4 путем флегмирования тионилхлоридом и при катализитическом количестве ДМФ в толуоле. Карбоновая кислота 3 может быть преобразована в бициклические амиды А, вступая в реакцию с соответствующими аминобициклами при стандартных условиях связывания, такими как диалкилкарбодиимид (CDI), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид (EDCI) и О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HBTU) в приемлемом растворителе. В другом примере хлорангидрид 4 может быть преобразован в бициклические амиды А при стандартных условиях связывания с использованием бициклических аминов в присутствии основания, например, в том числе триэтиламина или водного гидроксида натрия в приемлемом растворителе, например дихлорметане



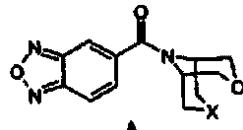
IV. Способ лечения.

В соответствии с одной особенностью настоящего изобретения предусматривается создание способа лечения млекопитающего субъекта, страдающего от гипоглутамергического состояния или дефицита количества или интенсивности возбуждающих синапсов или количества AMPA-рецепторов. У такого субъекта может возникнуть нарушение памяти или других когнитивных функций, либо может возникнуть кортикально/стриарный дисбаланс, приводящий к потере памяти, деменции, депрессии, нарушению внимания, сексуальной дисфункции, нарушению движений, шизофрении или шизофреноидному поведению. Расстройства памяти и усвоения, поддающиеся лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают расстройства, связанные со старением, травмами, инсультами и нейродегенеративными заболеваниями. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают без ограничения заболевания,

связанные с медикаментозными состояниями, нейротоксическими средствами, болезнью Альцгеймера и старением. Указанные состояния легко распознаются и диагностируются специалистами в данной области техники и лечатся путем введения пациенту эффективного количества одного или нескольких соединений в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с другой особенностью настоящее изобретение предусматривает создание способа для снижения или ингибирования расстройства сна, связанного с дыханием или приступами апноэ во время сна у субъектов, страдающих приступами апноэ во время сна, включающего введение субъекту определенного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, при этом количество является достаточным для снижения или ингибирования расстройства сна, связанного с дыханием.

В настоящем изобретении способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, в фармацевтически приемлемом носителе эффективного количества соединения, имеющего формулу А, приведенную ниже



в которой

$X = O$ или $(CH_2)_n$,

$n = 0$ или 1 ,

или его фармацевтически приемлемой соли, сольваты или полиморфа.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением проявляют повышенную биодоступность в большинстве случаев благодаря, по меньшей мере, частично повышенной метаболической стабильности, проявляемой настоящими соединениями. Соответствующим образом, может быть составлена приемлемая рецептура из указанных соединений и созданы фармацевтические композиции в разнообразных лекарственных формах и, в частности, в пероральных лекарственных формах.

Как указывалось выше, лечение субъекта в соответствии со способом настоящего изобретения является приемлемым для усиления активности AMPA-рецептора и, таким образом, лечение может быть использовано для улучшенного обучения поведению, зависящему от AMPA-рецепторов, и для лечения состояний, таких как нарушение памяти, при которых происходит сокращение количества или снижение эффективности AMPA-рецепторов или синапсов, использующих указанные рецепторы. Указанный способ также применим для усиления возбуждающей синаптической активности с целью устранения дисбаланса между подобластями мозга, который может выразиться в шизофрении или шизофреноморфном поведении или ином поведении в соответствии с вышеизложенным. Было обнаружено, что соединения, вводимые в соответствии со способом, являются более эффективными по сравнению с ранее описанными соединениями в повышении активности AMPA-рецептора, что продемонстрировано приведенными ниже результатами испытаний *in vivo*.

V. Биологическая активность.

Усиление функции AMPA-рецепторов *in vivo*.

Синаптические ответы, опосредованные AMPA-рецепторами, усиливаются в соответствии со способом настоящего изобретения при использовании описанных в настоящем патенте соединений.

Электрофизиологическое воздействие соединений настоящего изобретения испытывали *in vivo* на анестезированных животных в соответствии с нижеизложенными процедурами. Животные находились под анестезией путем введения фенобарбитала с использованием шприцевого насоса Гамильтона. Стимулирующие и фиксирующие электроды вводили в перфорантный путь и зубчатую извилину гиппокампа соответственно. После вживления электродов устанавливали исходный уровень вызванных ответов с использованием единичных монофазных импульсов (длительность импульса 100 мкс), подаваемых с частотой 3/мин на стимулирующий электрод. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы контролировали до тех пор, пока не был достигнут исходный уровень (приблизительно 20-30 мин), после чего раствор испытуемого соединения инъектировали интраперитонеально и регистрировали вызванные полевые потенциалы. Вызванные потенциалы регистрировали в течение приблизительно 2 ч после введения лекарственного препарата или до тех пор, пока амплитуда полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов не возвращалась к исходному уровню. В последнем случае общепринятой практикой также является внутривенное введение соответствующей дозы того же самого испытуемого соединения. Соединения в соответствии с изобретением были испытаны при проведении электрофизиологического анализа *in vivo*, описанного выше, и данные для репрезентативных испытуемых соединений представлены в таблице. Соединения в соответствии с настоящим изобретением являются существенно более активными при увеличении амплитуды полевого возбуждающего постсинаптического потенциала (EPSP) в зубчатой извилине медиальной и нижней поверхности полушария большого мозга крыс после интраперитонеального введения дозы по сравнению с CX516 (1-(хиноксалин-6-илкарбонил)пиперидин; патенты США 5773434, 2002/0055508), что позволило достичь 9% увеличения амплитуды полевого возбуждающего постсинаптического потенциала при 50 мг/кг интраперитонеально.

Номер примера соединения	Электрофизиология <i>in vivo</i>¹
1	17%
2	16%
3	15%

¹ % увеличения амплитуды полевого возбуждающего постсинаптического потенциала в зубчатой извилине медиальной и нижней поверхности полушария большого мозга крыс при 10 мг/кг интраперитонеально;

НП - не протестировано.

VI. Введение, дозировки и состав.

Как указывалось выше, соединения и способ настоящего изобретения усиливают глутаматергические синаптические ответы, опосредованные AMPA-рецепторами, и являются приемлемыми для лечения гипоглутаматергических состояний. Они также являются приемлемыми для лечения таких состояний, как расстройство памяти или иных когнитивных функций, вызванных дефицитом количества или интенсивности возбуждающих синапсов или количества AMPA-рецепторов. Они также могут быть полезными при лечении шизофрении или шизофреноидного поведения, вызванных кортикально/стриарным дисбалансом, и для повышения эффективности обучения поведению, зависящему от AMPA-рецепторов.

У субъектов, подвергшихся лечению с использованием настоящих соединений, фармацевтических композиций и способов, может возникнуть нарушение памяти или других когнитивных функций либо может возникнуть кортикально/стриарный дисбаланс, приводящий к потере памяти, деменции, депрессии, нарушению внимания, сексуальной дисфункции, нарушению движений, шизофрении или шизофреноидному поведению. Расстройства памяти и усвоения, поддающиеся лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают расстройства, связанные со старением, травмами, инсультами и нейродегенеративными заболеваниями. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают без ограничения заболевания, связанные с медикаментозными состояниями, нейротоксическими средствами, болезнью Альцгеймера и старением. Указанные состояния легко распознаются и диагностируются специалистами в данной области техники и поддаются лечению путем введения пациенту эффективного количества одного или нескольких соединений в соответствии с настоящим изобретением.

В основном дозировки и пути введения соединения определяют исходя из размера тела и состояния субъекта и в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Используемые уровни доз могут характеризоваться широким диапазоном и могут быть легко определены специалистами в данной области техники. Обычно используют количества от нескольких миллиграммов до нескольких граммов. Композицию можно вводить субъекту различными путями, например перорально, трансдермально, периневрально или парентерально, т.е. путем внутривенной, подкожной, интраперитонеальной или внутримышечной инъекции, включая, помимо этого, буккальное, ректальное и трансдермальное введение. Субъекты, рассматриваемые как субъекты для лечения в соответствии со способом настоящего изобретения, включают людей, домашних животных, лабораторных животных и т.д.

Составы, содержащие соединения в соответствии с настоящим изобретением, могут быть выполнены в твердой, полутвердой, лиофилизированной порошковой или жидкой лекарственных формах, например, таких как таблетки, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением, растворы, суспензии, эмульсии, суппозитории, кремы, мази, лосьоны, аэрозоли, пластиры и т.д., предпочтительно в стандартных лекарственных формах, приемлемых для простого введения точных доз.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением включают эффективное количество одного или нескольких соединений в соответствии с настоящим изобретением и обычно известный фармацевтический носитель или известное вспомогательное вещество и дополнительно могут включать другие медицинские вещества, носители, адьюванты, добавки и т.д. Предпочтительно, чтобы в композиции соединение или соединения настоящего изобретения составляли приблизительно от 0,5 до 75 вес.%, в то время как остальная часть состояла бы в основном из приемлемых фармацевтических вспомогательных веществ. Для перорального введения такие вспомогательные вещества включают фармацевтические категории маннитола, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарины натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, желатина, сахарозы, карбоната магния и т.д. При необходимости композиция также может содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие вещества, эмульгирующие вещества или буферы.

Жидкие композиции могут быть приготовлены путем растворения или диспергирования соединений (приблизительно от 0,5 до приблизительно 20 вес.% или более) и выборочных фармацевтических адьювантов в носителе, например, таком как водный физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицероль или этанол для получения раствора или суспензии. Для применения в качестве пероральных жидкых препаратов композиция может быть приготовлена в виде раствора, суспензии, эмульсии или сиропа, поставляемых либо в жидкой форме, либо в высушенной форме, приемлемой для гидратации в воде или физиологическом растворе.

При использовании композиции в форме твердых препаратов для перорального введения препараты

могут представлять собой таблетки, гранулы, порошки, капсулы и т.д. В рецептуре таблеток композицию обычно вводят в состав с добавками, например, с вспомогательным веществом, таким как препарат сахарида или целлюлозы, со связующим веществом, таким как крахмальная паста или метилцеллюлоза, с наполнителем, дезинтегратором или с иными добавками, обычно используемыми при производстве медицинских препаратов.

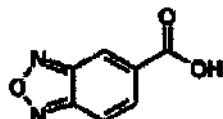
Инъецируемая композиция для парентерального введения обычно содержит соединение в виде приемлемого внутривенного раствора, такого как стерильный физиологический солевой раствор. Рецептура композиции также может быть составлена в виде суспензии в липиде или фосфолипиде, в виде липосомальной суспензии или в виде водной эмульсии.

Способы приготовления таких лекарственных форм известны и очевидны специалистам в данной области техники; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., 198S). Вводимая композиция содержит определенное количество выбранного соединения в фармацевтически эффективном количестве для воздействия на усиленные токи AMPA-рецепторов у субъекта.

Нижеприведенные примеры являются иллюстративными и ни в коей мере не ограничивают настояще изобретение. Если не указано иное, все значения температуры даны в градусах Цельсия. Если не указано иное, все спектры ЯМР представляют собой спектры ^1H ЯМР и были получены в дейтерохлорформе или в дейтерированном диметилсульфоксиде в качестве растворителя с использованием тетраметилзилана в качестве внутреннего стандарта. Все названия соединений в примерах соответствуют номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), определенной компьютерным программным обеспечением ChemSketch, предоставленным ACD Labs.

I. Химические способы получения соединений.

Промежуточное соединение 1. [2,1,3]-Бензоксадиазол-5-карбоновая кислота

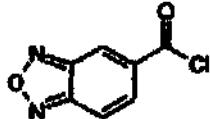


В 3-литровом реакторе, снабженном механической мешалкой, дефлэгматором, термометром и впускным отверстием для подачи азота, KOH (72,46 г) растворяли в этаноле (250 мл) и воде (250 мл). Добавляли 4-амино-3-нитробензойную кислоту (100 г) и суспензию оранжевого цвета нагревали до 65-70°C в течение 30 мин. Полученную суспензию перемешивали при той же температуре в течение 45 мин и охлаждали до 0±5°C в течение 30 мин. Коммерчески доступный (массовая доля 13%) раствор гипохлорита натрия (448,93 г) добавляли по каплям в течение 1,5 ч при 0±5°C. Реакционную смесь перемешивали при той же самой температуре в течение 2 ч и контролировали методом тонкослойной хроматографии (CHCl_3 100/ацетон 2/уксусная кислота 1). В течение 15 мин добавляли воду (350 мл) при 0±5°C и получали тонкодисперсную суспензию желтого цвета. Далее реакционную смесь подкисляли раствором 6N HCl (239 мл) до тех пор, пока не достигали значения 0,5<pH<1. Добавляли NaCl (58,44 г) и полученную суспензию перемешивали при 0±5°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой 3×400 мл, высушивали (40°C, 30 мбар, 12 ч) и получали 83,6 г (выход - 88,8%) N-оксид [2,1,3]-бензоксадиазол-5-карбоновой кислоты.

В 2-литровом реакторе, снабженном механической мешалкой, термометром, капельной воронкой, дефлэгматором и впускным отверстием для подачи азота, растворяли N-оксид [2,1,3]-бензоксадиазол-5-карбоновой кислоты (80 г) в абсолютном этаноле (800 мл). К указанному раствору добавляли триэтилfosfит (114,05 г) в течение 10 мин при 70±2°C. Полученную смесь нагревали до дефлэгмирования (76-78°C) и выдерживали в течение 2 ч. Контроль методом тонкослойной хроматографии (CHCl_3 100/ацетон 2/уксусная кислота 1) позволил определить завершение реакции. Растворитель удаляли под вакуумом (30 мбар, 40°C), в результате чего получали масло черного цвета (180 г). Добавляли воду (400 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (400 и 160 мл). Органическую фазу экстрагировали 850 мл воды, содержащей NaOH (9,5<pH<10). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (3×240 мл). Водную фазу подкисляли (78 мл 6N HCl) до значения 1<pH<2 при 5±2°C, в результате чего путем кристаллизации получали соединение желтого цвета, которое отфильтровывали и высушивали (40°C, 30 мбар, 12 ч) и получали 65,56 г (выход - 90%) [2,1,3]-бензоксадиазол-5-карбоновую кислоту: т.п. = 160-161°C,

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13.8 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.56 (d, 1H, J=0.6 Гц); 7.87 ppm (d, 1H, J=0.6 Гц).

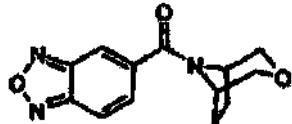
Промежуточное соединение 2. [2,1,3]-Бензоксадиазол-5-карбонилхлорид



В реакторе объемом 500 мл, снабженном механической мешалкой, термометром, капельной воронкой, дефлэгматором и впускным отверстием для подачи азота, суспендировали [2,1,3]-бензоксадиазол-5-

карбоновую кислоту (28 г) в толуоле (245 мл). К указанной суспензии добавляли тионилхлорид (39,4 г) и ДМФ (0,35 мл). Полученную смесь нагревали до дефлэмирования и выдерживали в течение 3 ч. Была установлена колонка с пропусканием в коротковолновой области спектра, и толуол был отогнан (атмосферное давление, 124 мл) для удаления избыточного реагента. После охлаждения отгоняли оставшееся количество толуола и получали густое масло. Указанное масло дистилировали (90°C, 2 мм р.с.) для удаления примесей и продукт выкристаллизовали при отстаивании (выход - 79,8%), т.п.: 55-58°C.

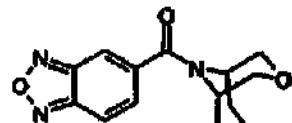
Пример 1. [2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон



цис-1-Бензил-2,5-(дигидроксиметил)пирролидин гидрохлорид (3,0 г, 13,5 ммоль, см. патент США 7012074) растворяли в концентрированной H₂SO₄ (10 мл) и нагревали до 120°C в течение 9 ч. Охлажденный раствор ощелачивали 10N NaOH (до значения pH 10) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом и получали 1,5 г бесцветного масла. Предшествующий продукт растворяли в дихлорметане (50 мл) и метаноле (50 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,5 г). Смесь гидрогенизировали при давлении 60 фунтов на кв.дюйм в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали, добавляли раствор HCl в диоксане (2 мл, 4N) и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и триэтиламине (3 мл) и добавляли раствор [2,1,3]-бензоксадиазол-5-карбонилхлорида (1,27 г, 7 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После перемешивания смеси в течение 0,3 ч добавляли воду (100 мл) и HCl (≥pH 2), органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушивали над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Материал очищали методом силикагелевой хроматографии, элюируя гексаном/ТГФ (60/40) и получали после выкристаллизования из дихлорметана/МТБЭ 847 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета: т.п. = 139-140°C, LC-MS, MH⁺ = 260,2;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.96-7.92 (m, 2H); 7.56-7.52 (m, 1H); 4.82-4.69 (s, 1H); 4.06-3.60 (m, 5H); 2,18-1,95 ppm (m, 4H).

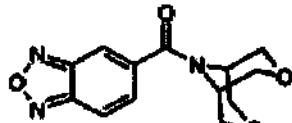
Пример 2. [2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон



9-Бензил-3-окса-9-азабицикло-(3.3.1)нонан (3,0 г, 13,8 ммоль, см. WO 03004503) растворяли в этаноле (100 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,56 г). Смесь гидрогенезировали при 100 ф/дюйм² в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали, добавляли HCl в диоксане (4 мл, 4N) и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и триэтиламине (8 мл) и добавляли раствор [2,1,3]-бензоксадиазол-5-карбонилхлорида (3,5 г, 19,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После перемешивания смеси в течение 20 мин добавляли воду (100 мл) и H₂SO₄ (≥pH 2), органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия (100 мл), водный раствор повторно экстрагировали дихлорметаном (100 мл), комбинированную органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали методом силикагелевой хроматографии, элюируя гексаном/ТГФ (70/30). Продукт выкристаллизовывали при медленном выпаривании растворителя и в результате получали указанное в названии соединение в виде твердого вещества белого цвета (3,13 г): т.п. = 128-130°C, LC-MS, MH⁺ = 274,2;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.94 (dd, 2H, J=9.0 и 1.2 Гц); 7.89 (t, 1H, J=1.2 Гц); 7.47 (dd, 1H, J=9.0 и 1.2 Гц); 4.62 (s, 1H); 4.05 (d, 1H, J=1.7 Гц); 3.95-3.89 (m, 2H); 3.79 (d, 1H, J=1.7 Гц); 3.66 (s, 1H); 2.71-2.54 (t, 1H); 2.14-1.69 ppm (m, 5H).

Пример 3. [2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон



9-Бензил-3,7-диокса-9-азабицикло-(3.3.1)нонан (650 мг, 2,96 ммоль, см. JOC, Vol. 71, No. 1, 2006, 413-415) растворяли в метаноле (20 мл) и муравьиной кислоте (4 мл). Добавляли 10% Pd/C (0,3 г) и смесь гидрогенизировали в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в метаноле (20 мл), добавляли раствор HCl в диоксане (2 мл, 4N) и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (80 мл), ТГФ (20 мл) и триэтиламине (3 мл) и добавляли раствор [2,1,3]-бензоксадиазол-5-карбонилхлорида (1,0 г, 5,5 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли воду (100 мл) и H₂SO₄ (≥pH 2), органическую фазу экстрагировала-

ли раствором бикарбоната натрия (100 мл), водный раствор повторно экстрагировали дихлорметаном (50 мл), комбинированную органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали методом силикагелевой хроматографии, элюируя гексаном/ТГФ (50/50). Продукт выкристаллизовывали из дихлорметана/этанола и получали указанное название соединения в виде твердого вещества белого цвета (590 мг): т.п. = 197-199°C, LC-MS, MH^+ = 276,2;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.98 (dd, 2H, $J=9.0$ и 1.2 Гц); 7.94 (t, 1H, $J=1.2$ Гц); 7.50 (dd, 1H, $J=9.0$ и 1.2 Гц); 4.52 (s, 2H); 4.21 (d, 2H, $J=11.4$ Гц); 4.09-4.02 (m, 4H); 3.90 (dd, 2H, $J=10.8$ и 2.4 Гц); 3.61 ppm (s, 2H).

II. Биологические методы.

Электрофизиология In Vivo.

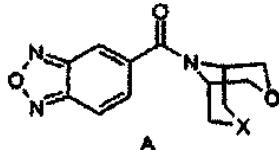
Испытание электрофизиологического воздействия соединений в соответствии с настоящим изобретением проводили *in vivo* на анестезированных животных в соответствии с нижеприведенными процедурами.

Животные находились под анестезией путем введения фенобарбитала с использованием шприцевового насоса Гамильтона. Стимулирующие и фиксирующие электроды вводили в перфорантный путь и зубчатую извилину гиппокампа соответственно. После вживления электродов устанавливали исходный уровень вызванных ответов с использованием единичных монофазных импульсов (длительность импульса 100 мкс), подаваемых с частотой 3/мин на стимулирующий электрод. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы контролировали до тех пор, пока не был достигнут исходный уровень (приблизительно 20-30 мин), после чего раствор испытуемого соединения в гидроксипропилциклогексстрине инъектировали интраперитонеально и регистрировали вызванные полевые потенциалы. Вызванные потенциалы регистрировали в течение приблизительно 2 ч после введения лекарственного препарата или до тех пор, пока амплитуда полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов не возвращалась к исходному уровню. В последнем случае общепринятой практикой также является внутривенное введение соответствующей дозы того же самого испытуемого соединения.

Несмотря на то, что описание настоящего изобретения было приведено со ссылками на конкретные способы и примеры осуществления, очевидно, что в настоящее изобретение могут быть внесены различные изменения, не выходящие за пределы сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы А



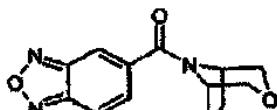
в которой

$X=O$ или $(CH_2)_n$,

$n=0$ или 1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

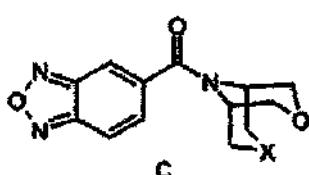
2. Соединение по п.1 формулы В



B

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 формулы С



в которой

$X=O$ или CH_2 ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, представляющее собой

2,1,3-бензоксадиазол-5-ил-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон,

2,1,3-бензоксадиазол-5-ил-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон или

2,1,3-бензоксадиазол-5-ил-(3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон.

5. Фармацевтическая композиция для усиления глутаматергетических синаптических ответов, включающая эффективное количество соединения по любому из пп.1-4 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом.

6. Композиция по п.5, в которой соединение составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 75 вес.% композиции и носитель, добавка или вспомогательное вещество составляют от приблизительно 25 до приблизительно 95,5 вес.% композиции.

7. Применение соединения по пп.1-4 в производстве лекарственного средства для использования при лечении млекопитающего субъекта, при котором субъект страдает от гипоглутаматергического состояния или недостатка количества или интенсивности возбуждающих синапсов или количества АМРА-рецепторов, что приводит к нарушению памяти или других когнитивных функций.

8. Применение соединения по пп.1-4 в производстве лекарственного средства для использования при лечении млекопитающего, при котором субъект страдает от гипоглутаматергического состояния или дефицита количества или интенсивности возбуждающих синапсов или количества АМРА-рецепторов, что приводит к возникновению кортикально/стриарного дисбаланса, приводящего к шизофрении или шизофреноморфному поведению.

9. Применение соединения по пп.1-4 в производстве лекарственного средства для использования при лечении шизофрении.

10. Применение соединения по пп.1-4 в производстве лекарственного средства для использования при лечении болезни Паркинсона.

11. Применение соединения по пп.1-4 в производстве лекарственного средства для использования при лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

12. Применение соединения по пп.1-4 в производстве лекарственного средства для использования при лечении синдрома Рettта.

13. Применение соединения по любому из пп.1-4 в производстве лекарственного средства для использования при лечении когнитивных расстройств.

14. Применение соединения по любому из пп.1-4 в производстве лекарственного средства для использования при лечении расстройств сна, связанных с дыханием, и приступов апноэ во время сна.

15. Применение соединения по любому из пп.1-4 в производстве лекарственного средства для лечения Х-синдрома задержки психического развития.

16. Применение соединения по любому из пп.1-4 в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера.

17. Применение соединения по любому из пп.1-4 в производстве лекарственного средства для лечения депрессии.

18. Применение соединения по любому из пп.1-4 в производстве лекарственного средства для лечения биполярного расстройства.

