

RU 2515615 C2



(19) RU (11) 2 515 615<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
C07D 487/10 (2006.01)  
A61K 31/407 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011114982/04, 18.09.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.09.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
18.09.2008 US 61/098,088

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2012 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 20.05.2014 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2039035 C1, 09.07.1995. US 6541453 B2, 01.04.2003 . MACIAS ALBERTO ET AL: "Synthesis of Enantiopure Pyrrolidine-Derived Peptidomimetics and Oligo-.beta.-peptides via Nucleophilic Ring-Opening of .beta.-Lactams", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2006, vol. 71, no. 20, pages 7721-7730. MACIAS ALBERTO ET AL: "Diastereoselective [2+2]-Cycloaddition (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 18.04.2011

(86) Заявка РСТ:  
US 2009/057401 (18.09.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/033757 (25.03.2010)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.  
3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

КХАН Амин (US),  
МОСКАЛ Джозеф (US),  
ВУД Пол (CA)

(73) Патентообладатель(и):

НОРТВЕСТЕРН ЮНИВЕРСИТИ (US)

R U 2 5 1 5 6 1 5 C 2

(54) МОДУЛЯТОРЫ НМДА-РЕЦЕПТОРА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям, обладающим повышенной эффективностью в модуляции активности НМДА-рецептора. Такие соединения предназначены для применения в лечении заболеваний и расстройств, таких как

расстройств обучения, когнитивных активностей, а также для устранения и/или снижения невропатической боли. 7 н. и 19 з.п. ф-лы, 21 ил., 2 табл., 9 пр.

R U 2 5 1 5 6 1 5 C 2

(56) (продолжение):  
Reactions of Unsymmetrical Cyclic Ketenes with Imines: Synthesis of Modified Prolines and Theoretical Study of the Reaction Mechanism", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2004, vol. 69, pages 7004-7012 . KHASANOV ALISHER B ET AL: "Novel Asymmetric Approach to Proline-Derived Spiro-.beta.-lactams", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2004, vol. 69, no. 17, pages 5766-5769. ALONSO EDUARDO ET AL: "Spiro .beta.-lactams as .beta.-turn mimetics. Design, synthesis, and NMR conformational analysis", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2001, vol. 66, no. 19, pages 6333-6338 . MACIAS A ET AL: "Unusual rearrangement of spiro beta-lactams to 1,4-diazabicyclo[4,4,0]decanes and 1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonanes. Synthesis of conformationally restricted sigma-receptor ligands", TETRAHEDRON LETTERS, 2004, vol. 45, no. 24, pages 4657-4660

R U 2 5 1 5 6 1 5 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 515 615<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
*C07D 487/10* (2006.01)  
*A61K 31/407* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 25/04* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)  
*A61P 25/18* (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011114982/04, 18.09.2009

(24) Effective date for property rights:  
18.09.2009

Priority:

(30) Convention priority:  
18.09.2008 US 61/098,088

(43) Application published: 27.10.2012 Bull. № 30

(45) Date of publication: 20.05.2014 Bull. № 14

(85) Commencement of national phase: 18.04.2011

(86) PCT application:  
US 2009/057401 (18.09.2009)

(87) PCT publication:  
WO 2010/033757 (25.03.2010)

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,  
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij Partnery"

(72) Inventor(s):

KKhAN Amin (US),  
MOSKAL Dzhozef (US),  
VUD Pol (CA)

(73) Proprietor(s):

NORTWESTERN JuNIVERSITI (US)

R U 2 5 1 5 6 1 5 C 2

(54) NMDA RECEPTOR MODULATORS AND USING THEM

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to compounds possessing a high effectiveness in modulation of NMDA receptor activity.

EFFECT: compounds are applicable in treating the

diseases and disorders, such as disturbed learning, cognitive activities, as well as for relieving and/or reducing neuropathic pain.

26 cl, 21 dwg, 2 tbl, 9 ex

R U 2 5 1 5 6 1 5 C 2

Родственные заявки

Данная заявка претендует на приоритет U.S.S.N. 61/098088, поданной 18 сентября 2008 года и тем самым включенной ссылкой во всей полноте.

Уровень техники

5 N-метил-d-аспартат (НМДА/NMDA)-рецептор представляет собой постсинаптический, ионотропный рецептор, который отвечает на действие, среди прочего, возбуждающих аминокислот глутамата и глицина и синтетического производного НМДА. НМДА-рецептор контролирует поток как дивалентных, так и моновалентных ионов в постсинаптические нейронные ячейки через канал, связанный с рецептором (Foster *et al.*, Nature 1987, 329:395-396; Mayer *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260).

10 НМДА-рецептор вовлечен в течение развития в определение нейронной архитектуры и синаптической проводимости, и может быть включен в синаптические модификации в зависимости от опыта. Кроме того, НМДА-рецепторы, предположительно, вовлечены в долгосрочное потенцирование и расстройства центральной нервной системы.

15 НМДА-рецепторы играют важную роль в синаптической пластичности, которая лежит в основе многих высших познавательных функций, таких как восприимчивость к запоминанию, способность к удерживанию и обучению, а также в некоторых когнитивных путях и в ощущении боли (Collingridge *et al.*, The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Кроме того, некоторые свойства НМДА-рецепторов дают 20 основание предполагать, что они могут быть включены в обработку информации в головном мозге, который является основой самого сознания.

НМДА-рецептор пробудил особый интерес, так как он, вероятно, вовлечен в широкий спектр расстройств ЦНС. Например, во время ишемии головного мозга, вызванной ударом или травматическим повреждением, избыточные количества возбуждающего 25 аминокислотного глутамата высвобождаются из поврежденных нейронов или нейронов с недостатком кислорода. Данный избыток глутамата присоединяется к НМДА-рецепторам, что открывает их ионные каналы, управляемые лигандами; в свою очередь, приток кальция дает высокий уровень внутриклеточного кальция, который активирует биохимический каскад, приводящий к деградации белка и гибели клетки. Данное явление, 30 известное как эксайтотоксичность, также считается ответственным за неврологическое повреждение, связанное с другими расстройствами, от гипогликемии и остановки сердца до эпилепсии. Кроме того, имеются предварительные сообщения, указывающие на аналогичное вовлечение в хроническую нейродегенерацию при болезнях Хантингтона, Паркинсона и Альцгеймера. Активация НМДА-рецептора, как было показано, 35 ответственна за судороги после удара, и в некоторых моделях эпилепсии активация НМДА-рецептора, как было показано, необходима для генерирования припадков. Также было признано нейропсихиатрическое вовлечение НМДА-рецептора, так как 40 блокада  $\text{Ca}^{++}$  канала НМДА-рецептора анестетиком для животных РСР (фенциклидином) вызывает психическое состояние у людей, подобное шизофрении (рассмотренное в работе Johnson, K. и Jones, S., 1990). Кроме того, НМДА-рецепторы также были вовлечены в некоторые типы пространственного восприятия.

НМДА-рецептор, как полагают, состоит из нескольких цепей белка, встроенных в постсинаптическую мембрану. Первые два типа субъединиц, открытых к настоящему времени, образуют большую внеклеточную область, которая, вероятно, содержит самую большую часть аллостерических связывающих сайтов, несколько трансмембранных областей, петлеобразных и сложенных так, чтобы образовать пору или канал, который является проницаемым для  $\text{Ca}^{++}$ , и карбоксильную концевую область. Открытие и закрытие канала регулируется связыванием различных лигандов 45

с доменами (аллостерические сайты) белка, находящегося на внешней клеточной поверхности. Связывание лигандов, как полагают, воздействует на конформационное изменение в общей структуре белка, и это в результате сказывается на открытии канала, частичном открытии, частичном закрытии или закрытии.

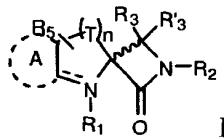
5 Соединения для НМДА-рецептора могут проявлять двойственный эффект (агонист/антагонист) на НМДА-рецептор через аллостерические сайты. Данные соединения обычно называют как “частичные агонисты”. В присутствии главного сайтового лиганда частичный агонист будет замещать некоторую часть лиганда и таким образом снижать поток  $\text{Ca}^{++}$  через рецептор. В отсутствие или при пониженном уровне главного сайтового лиганда частичный агонист действует так, чтобы повышать поток  $\text{Ca}^{++}$  через канал рецептора.

10

15 В данной области продолжает существовать потребность в новых и более необычных/потенциальных соединениях, которые способны к связыванию глицин-связывающего сайта НМДА-рецептора, и обеспечивают фармацевтические преимущества. Кроме того, в медицинских областях продолжает существовать потребность относительно форм таких соединений, пригодных для доставки пероральным путем.

## Сущность изобретения

20 В настоящем описании предложены, по меньшей мере частично, соединения, которые представляют собой НМДА-модуляторы, например частичные агонисты соединения НМДА. Например, раскрытые в настоящем описании соединения представляют собой соединения, представленные формулой I:

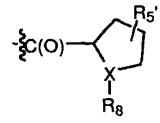


и их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры и N-оксиды; где

Т означает независимо для каждого местоположения  $CR_4R_4$  и  $n$  равно 0, 1, 2 или 3;

30 А необязательно присутствует и выбран из фенила или пиридина, где А необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

$R_1$  выбран из группы, состоящей из H, гидроксила,  $-S(O)_2-C_1-C_4$ алкила;  $-SO_2$ ,  $C_1-C_4$ алкила,  $C_2-C_4$ алкенила, фенила,  $R_7$  или



где  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2$ - $C_4$ алкенил или фенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

40 X означает CH или N;

$R_3$  и  $R_3'$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, гидроксила, фенила,  $C_1$ - $C_4$ алкила, амида, амина или  $C_2$ - $C_4$ алкенила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2$ - $C_4$ алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

$R_4$  и  $R_4'$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, гидроксила, фенила,  $C_1$ - $C_4$ алкила, амида, амина,  $C_1$ - $C_4$ алкокси или  $C_2$ - $C_4$ алкенила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил,

$C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

$R_2$  выбран из группы, состоящей из  $H$ ,  $R_7$ ,  $-S(O)_2$ ,  $-S(O)_2-C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ алкила, гидроксила или фенила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2$ - $C_4$ алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

$R_5$  и  $R_5'$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ , галогена,  $C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ алкокси,  $C_2-C_4$ алкенила, циано, амино, фенила и гидроксила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2-C_4$ алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

$R_7$  выбран из группы, состоящей из  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила или  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из  $R_b$ ;

$R_8$  выбран из группы, состоящей из  $H$ ,  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила или  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

$R_a$  выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из карбокси, гидроксила, галогена, амино, фенила,  $C_1-C_4$ алкила и  $C_1-C_4$ алкокси;

$R_b$  выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из карбокси, гидроксила, галогена, амино, фенила,  $C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ алкокси и  $-NH-R_c$ ; и

$R_c$  выбран, независимо для каждого местоположения, из  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила и  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила.

В настоящем описании также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый эксципиент. Например, такие композиции могут быть подходящими для перорального введения пациенту.

Способ лечения когнитивного расстройства, такого как расстройство, связанное с потерей памяти или затрудненным обучением, включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества раскрытоого соединения. Например, в настоящем описании предложены способы лечения или ослабления потери памяти или затрудненного обучения у пациента, нуждающегося в этом.

В варианте осуществления предложены способы для лечения невропатической боли у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение эффективного количества раскрытоого соединения.

Также в настоящем описании раскрыты способы для лечения депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства или шизофрении у пациента, нуждающегося в этом, причем способы включают введение эффективного количества раскрытоого соединения.

В другом варианте осуществления предложены способы для лечения посттравматического стрессового расстройства, алкогольной зависимости или привыкания к чрезмерному употреблению вызывающих привыкание лекарственных средств у пациента, нуждающегося в этом, причем способы включают введение эффективного количества раскрытоого соединения.

#### Описание чертежей

Фигуры 1А-1Д указывают, что раскрытое соединение (АК52) бифазно изменяет возбуждающие постсинаптические токи (e.p.s.c.s.), опосредованные постсинаптическими НМДА-рецепторами, в синапсах коллатерали Шаффера-СА1 и селективно усиливает

индукцию LTP. 1A: временной ход заметного снижения посредством АК52 (1 мкМ; сплошная полоса) НМДА-компонент токов е.р.с.с., вызванных коллатералами Шаффера в пирамидных нейронах поля СА1 (Каждая точка представляет собой среднее значение  $\pm$ SEM для е.р.с.с. реNRX-амплитуды 5 клеток). 1B: временной ход повышения от десятикратно сниженной концентрации АК52 (100 нМ; серая полоса) НМДА-компонента токов е.р.с.с., вызванных коллатералами Шаффера в пирамидных нейронах поля СА1. (Каждая точка представляет собой среднее значение  $\pm$ SEM для е.р.с.с. реNRX-амплитуды 5 клеток). 1C: временной ход LTD, вызванной рядом низкочастотных стимулов (2 Гц/10 мин; начало у стрелки) в синапсах коллатерали Шаффера-СА1 в срезах, предварительно обработанных с помощью 1 мкМ (заливные кружочки; n=10) и 100 нМ (заливные ромбы; n=6) NRX-10052, по сравнению с контролем необработанными срезами (незаливные кружочки; n=8). (Каждая точка представляет собой среднее значение  $\pm$ SEM скорости нарастания нормализованного внеклеточного полевого EPSP для n срезов). 1D: временной ход экспериментов, сравнивающих LTP, вызванную рядом высокочастотных стимулов (3×100 Гц/500 мин; стрелка) в синапсах коллатерали Шаффера-СА1 в срезах, предварительно обработанных с помощью 1 мкМ (заливные кружочки; n=10) и 100 нМ (заливные ромбы; n=8) соединения NRX-10052, по сравнению с контролем необработанными срезами (незаливные кружочки; n=15). (Каждая точка представляет собой среднее значение  $\pm$ SEM скорости нарастания нормализованного полевого е.р.с.р. для n срезов).

Фигура 2А-2Е указывает, как низкая концентрация раскрытоого соединения В значительно повышает возбуждающие постсинаптические токи (е.р.с.с.), опосредованные фармакологически изолированным НМДА-рецептором, в синапсах коллатерали Шаффера-СА1 и потенцирует LTP, в то время как концентрация, повышенная в 20 раз, снижает НМДА е.р.с.с. 2А: временной ход заметного повышения с помощью соединения В (50 нМ; сплошная полоса) фармакологически изолированных НМДА е.р.с.с., вызванных однократным шоком коллатералей Шаффера, регистрируемых в СА1 пирамидных нейронах. 2В: временной ход повышения с помощью соединения В (50 нМ; сплошная полоса) НМДА е.р.с.с., вызванных взрывным импульсом (4 импульса/100 Гц). 2С: временной ход заметного снижения с помощью соединения В (1 мкМ; сплошная полоса) НМДА е.р.с.с., вызванных однократным шоком коллатералей Шаффера, регистрируемых в СА1 пирамидных нейронах. 2Д: временной ход снижения с помощью соединения В (1 мкМ; сплошная полоса) НМДА е.р.с.с., вызванных взрывным импульсом (4 импульса/100 Гц) коллатералей Шаффера, регистрируемых в СА1 пирамидных нейронах. 2Е: повышение высокой частоты (100 Гц/500 мин  $\times$ 3; сплошная стрелка) стимула коллатералей Шаффера, вызывающих LTP в синапсах на СА1 пирамидных нейронах с помощью 50 нМ соединения В (заливные кружочки), по сравнению с контролем необработанными срезами (незаливные кружочки) (Каждая точка представляет собой среднее значение  $\pm$ SEM для е.р.с.с. реNRX-амплитуды n клеток).

Фигуры 3А-3С показывают 100 нМ и 1 мкМ концентрации раскрытоого соединения (АК51) как для усиления токов (е.р.с.с.), опосредованных фармакологически изолированным постсинаптическим НМДА-рецептором, в синапсе коллатерали Шаффера-СА1, так и для потенцирования LTP. 3А: временной ход заметного повышения с помощью NRX-10051 (100 нМ; сплошная полоса) фармакологически изолированных НМДА е.р.с.с., вызванных одиночным шоком коллатералей Шаффера, регистрируемых в СА1 пирамидных нейронах (n=x). 3В: временной ход повышения с помощью АК51 (1 мкМ; сплошная полоса) фармакологически изолированных НМДА е.р.с.с., вызванных

одиночным шоком коллатералей Шаффера, регистрируемых в CA1 пирамидных нейронах (n=y). 3С: повышение LTP, вызванное высокочастотным стимулом коллатералей Шаффера (100 Гц/500 мин ×3; сплошная стрелка), в синапсах на CA1 пирамидных нейронах с помощью 100 нМ () и 1 мкМ (залитые кружочки) AK51 по сравнению с контролем необработанными срезами (незалитые кружочки). 3D: временной ход LTD, вызванной рядом низкочастотных стимулов (2 Гц/10 мин; начало со стрелки) в синапсах коллатерали Шаффера-CA1 в срезах, предварительно обработанных с помощью 1 мкМ (залитые кружочки; n=10) или 100 нМ (залитые ромбы; n=6) соединения NRX-10051, по сравнению с контролем необработанными срезами (незалитые кружочки; n=8). Каждая точка представляет собой среднее значение ±SEM e.p.s.c. реNRX амплитуды n клеток).

Фигура 4 показывает, что раскрытое соединение повышает НМДА-ток и LTP. А: протяженность во времени эффекта 20-минутного применения в ванне 100 нМ AK51 (сплошная полоса) на нормализованный фармакологически изолированный управляемый НМДА-рецепторами ток в CA1 пирамидных нейронах при регистрации целых клеток (средняя величина ±SEM, n=5). В: протяженность во времени эффекта 20 мин применения в ванне раствора 1 мкМ AK51 (сплошная полоса) на нормализованный фармакологически изолированный управляемый НМДА-рецепторами ток в CA1 пирамидных нейронах при регистрации целых клеток (средняя величина ±SEM, n=6). 20 С: протяженность во времени эффекта применения в ванне раствора 100 нМ AK51 (сплошная полоса, залиятые кружочки, n=8) по сравнению с необработанными контрольными срезами (незалитые кружочки, n=6) на величину долговременной потенциации (LTP) скорости нарастания внеклеточного возбуждающего постсинаптического потенциала (среднее значение ±SEM, fEPSP), вызванного 25 высокочастотной стимуляцией коллатералей Шаффера (стрелка, 2×100 Гц/500 мсек). D: протяженность во времени эффекта применения в ванне раствора 1 мкМ AK51 (сплошная полоса, залиятые кружочки, n=8) по сравнению с необработанными контрольными срезами (незалитые кружочки, n=6) на величину LTP скорости нарастания fEPSP (среднее значение ±SEM), вызванного высокочастотной стимуляцией коллатералей 30 Шаффера (стрелка, 2×100 Гц/500 мсек). Е: протяженность во времени эффекта применения в ванне 1 мкМ AK51 (сплошная полоса, залиятые кружочки, n=10) по сравнению с необработанными контрольными срезами (незалитые кружочки, n=8) на величину долговременной депрессии скорости нарастания fEPSP (среднее значение ±SEM), вызванной низкочастотной стимуляцией коллатералей Шаффера 35 (стрелка, 2 Гц/10 мин).

Фигура 5 показывает результаты Т-лабиринт-теста на крысах при использовании раскрытоого соединения.

Фигура 6 изображает результаты анализа невропатической боли в формалине на крысах.

Фигура 7 показывает, что один изомер раскрытоого соединения AK-55-А потенциально повышает НМДА поток и LTP, тогда как AK-55-В не повышает.

Фигура 8 отражает количественный анализ с помощью ГХ/МС и показывает площадь под кривой для AK-51 и [2H7]пролинового внутреннего стандарта и была проанализирована с помощью ГХ/МС селективным мониторингом ионов, 45 сопровождающим TBDMS-дериватизацию, основанную на методах, приспособленных от Wool et al. Journal of Chromatography B, 831, 313-9 (2005). Ионы, использованные для SIM, были 241,2 (данное соединение) и 350,3 (дейтерированый пролин). R2 = 0,9998 (квадратичная нелинейная регрессия).

Подробное описание

Данное раскрытие в основном направлено на соединения, которые способны модулировать НМДА, например на НМДА-антагонисты или частичные агонисты и композиции, и/или способы применения раскрытых соединений.

5 Следующие определения использованы на протяжении описания данного раскрытия.

Термин “алкенил”, как он используется в настоящем описании, относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь, такому как линейная или разветвленная группа из 2-12, 2-10 или 2-6 атомов углерода, называемая в настоящем описании как 10  $C_2-C_{12}$ алкенил,  $C_2-C_{10}$ алкенил и  $C_2-C_6$ алкенил соответственно. Типичные алкенильные группы включают, но без ограничения только ими, винил, аллил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, 2-этилгексенил, 2-пропил-2-бутенил, 4-(2-метил-3-бутен)пентенил и т.д.

15 Термин “алкокси”, как он используется в настоящем описании, относится к алкильной группе, присоединенной к кислороду (-O-алкил). Типичные алкоксигруппы включают, но без ограничения только ими, группы с алкильными группами с 1-12, 1-8 или 1-6 атомами углерода, называемые в настоящем описании как  $C_1-C_{12}$ алкокси,  $C_1-C_8$ алкокси и  $C_1-C_6$ алкокси соответственно. Типичные алкоксигруппы включают, но без 20 ограничения только ими, метокси, этокси и т.д. Аналогично, типичные алкеноксигруппы включают, но без ограничения только ими, винилокси, аллилокси, бутенокси и т.д.

25 Термин “алкил”, как он используется в настоящем описании, относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду. Типичные алкильные группы включают, но без ограничения только ими, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил, октил, и т.д.

30 Алкильные, алкенильные и алкинильные группы могут быть необязательно замещены, если не указано особо, одной или несколькими группами, выбираемыми из алкокси, алкила, циклоалкила, амино, галогена и -C(O)алкила. В других вариантах осуществления алкильные, алкенильные и алкинильные группы не замещены, т.е. они являются незамещенными.

35 Термин “алкинил”, как он используется в настоящем описании, относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь. Типичные алкинильные группы включают, но без ограничения только ими, этинил, пропинил и бутинил.

40 Термин “амид” или “амидо”, как он используется в настоящем описании, относится к радикалу вида  $-R_aC(O)N(R_b)-$ ,  $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$  или  $-C(O)NR_bR_c-$ , где  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$ , каждый независимо, выбраны из алкокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амино, арила, арилалкила, карбамата, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, водорода, гидроксила, кетона и нитро. Амид может быть присоединен к другой группе через углерод, азот,  $R_b$ ,  $R_c$  или 45  $R_a$ . Амид также может быть циклическим, например  $R_b$  и  $R_c$ ,  $R_a$  и  $R_b$ ,  $R_a$  и  $R_c$  могут быть связаны для образования 3-12-членного кольца, а именно 3-10-членного кольца или 5-6-членного кольца. Термин “карбоксамидо” относится к структуре  $-C(O)NR_bR_c-$ .

Термин “амин” или “амино”, как он используется в настоящем описании, относится

к радикалу вида  $-NR_dR_e$ , где  $R_d$  и  $R_e$  независимо выбраны из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила и гетероциклила. Амино также может быть циклическим, например  $R_d$  и  $R_e$  связаны вместе с N с образованием 3-12-членного кольца, например морфолино или пиперидинила. Термин амино также включает соответствующие четвертичные аммониевые соли любой аминогруппы, например  $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]^+$ . Типичные аминогруппы включают аминоалкильные группы, в которых, по меньшей мере, один из  $R_d$ ,  $R_e$  или  $R_f$  представляет собой алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления  $R_d$  и  $R_e$  представляют собой водород или алкил.

Термины “гало” или “галоген” или “гал”, как они используются в настоящем описании, относятся к F, Cl, Br или I. Термин “галогеналкил”, как он используется в настоящем описании, относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими атомами галогена.

Термины “гетероциклик” или “гетероциклическая группа” являются признанными в данной области и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным 3-10-членным кольцевым структурам, в альтернативном случае, к 3-7-членным кольцам, циклические структуры которых включают от одного до четырех гетероатомов, таких как азот, кислород или сера. Гетероциклы могут представлять собой моно-, би- или другие 20 поликлинические кольцевые системы. Гетероцикл может быть конденсирован с одним или несколькими арильными, частично ненасыщенными или насыщенными кольцами. Гетероциклические группы включают, например, биотинил, хроменил, дигидрофурил, дигидроиндолил, дигидропиранил, дигидротиенил, дитиазолил, гомопиперидинил, имидазолидинил, изохинолил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксоланил, оксазолидинил, феноксантиенил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиридинил, пирамидинил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, пирролинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолил, тетрагидропиранил, тетрагидрохинолил, тиазолидинил, тиоланил, тиоморфолинил, тиопиранил, ксантиенил, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирамидиноны, сультамы, сультоны, и 30 тому подобное. Гетероциклическое кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях заместителями, такими как алканоил, алcoxси, алкил, алкенил, алкинил, амидо, амидино, амино, арил, арилалкил, азидо, карбамат, карбонат, карбокси, циано, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклик, гидроксил, имино, кетон, нитро, фосфат, фосфонато, фосфинато, сульфат, сульфид, сульфонамидо, сульфонил и тиокарбонил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа не замещена, т.е. гетероциклическая группа является незамещенной.

Термин “гетероциклоалкил” является признанным в данной области и относится к насыщенной гетероциклической группе, определенной выше. Термин “гетероцикликалкокси”, как он используется в настоящем описании, относится к гетероциклической группе, присоединенной к алкохигруппе. Термин “гетероцикликлоксиалкил” относится к гетероциклической группе, присоединенной к кислороду (-O-), который присоединен к алкильной группе.

Термины “гидрокси” или “гидроксил”, как они используются в настоящем описании, относятся к радикалу -OH.

“Фармацевтически или фармакологически приемлемый” включает молекулярные частицы и композиции, которые не вызывают вредные, аллергические или другие неблагоприятные реакции при введении животному или человеку, как предназначено.

“Препараты для введения человеку” должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как требуется биологическими стандартами Управления FDA.

Как он используется в настоящем раскрытии, термин “частичный агонист НМДА-

рецептора” определен как соединение, которое способно к присоединению к глицин-связывающему сайту НМДА-рецептора; в низких концентрациях агонист НМДА-рецептора действует в основном как агонист и в высоких концентрациях он действует как антагонист. Данные концентрации экспериментально определены для каждого и любого “частичного агониста”.

Как он используется в настоящем описании, термин “фармацевтически приемлемый носитель” или “эксципиент” включает любые и всевозможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, бактерициды и фунгициды, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и тому подобные, которые являются физиологически совместимыми. В одном варианте осуществления носитель является

подходящим для парентерального введения. В альтернативном случае носитель может быть подходящим для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, подъязычного или перорального введения. Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для импровизированного приготовления стерильных инъецируемых растворов или

дисперсии. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. Кроме того, поскольку любые обычные среды или агент несовместимы с активным соединением, их использование в фармацевтических композициях данного изобретения предусмотрено. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения.

Термин “фармацевтически приемлемая соль(и)”, как он используется в настоящем описании, относится к солям кислотных или основных групп, которые могут находиться в соединениях, использованных в данных композициях. Соединения, включенные в данные композиции, которые являются основными по природе, способны к образованию большого разнообразия солей с различными неорганическими и органическими

кислотами. Кислоты, которые могут быть использованы для приготовления фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, являются такими кислотами, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включающие, но без ограничения только ими, следующие соли: малат, оксалат, хлорид, бромид, иодид,

нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тарtrат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Соединения, включенные в

данные композиции, которые содержат аминогруппировку, могут образовать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами, в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Соединения, включенные в данные композиции, которые являются кислыми по природе, способны к образованию основных солей с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли

щелочных металлов или соли щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

Соединения данного раскрытия могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и поэтому могут существовать как стереоизомеры, такие

как геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Термин “стереоизомеры” при использовании в настоящем описании включает в себя все геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Данные соединения могут быть обозначены символами “R” или “S”, зависящими от конфигурации заместителей вокруг стереогенного

5 атома углерода. Данное изобретение охватывает различные стереоизомеры данных соединений и их смеси. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены “(±)” по номенклатуре, но специалист согласится, что структура может обозначать хиральный центр косвенным образом.

10 Индивидуальные стереоизомеры соединений данного изобретения могут быть приготовлены синтетически из коммерчески доступных исходных продуктов, которые содержат асимметрический или стереогенный центры, или приготовлением рацемических смесей с последующими методами разделения, хорошо известными обычному специалисту в данной области. Данные методы разделения проиллюстрированы (1)

15 присоединением смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, выделением полученной смеси диастереомеров перекристаллизацией или хроматографией и освобождением оптически чистого продукта от вспомогательного вещества, (2) образованием соли с применением оптически активного разделяющего средства или (3) прямым разделением смеси оптических энантиомеров на хиральных

20 хроматографических колонках. Стереоизомерные смеси могут быть также разделены на их составные стереоизомеры хорошо известными методами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоизомеры также могут

25 быть получены из стереомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов хорошо известными методами асимметрического синтеза.

Геометрические изомеры также могут существовать в соединениях данного изобретения. Символ  $\equiv$  обозначает связь, которая может быть простой, двойной или тройной связью, описанной в настоящей работе. Данное изобретение охватывает 30 различные геометрические изомеры и их смеси, полученные от перегруппировок заместителей вокруг углерод-углеродной двойной связи или перегруппировок заместителей вокруг карбоциклического кольца. Заместители вокруг углерод-углеродной двойной связи обозначены как находящиеся в “Z” или “E” конфигурации, где термины “Z” и “E” использованы в соответствии со стандартами ИЮПАК. Если не указано 35 особенно, структуры с изображением двойных связей охватывают как “E”, так и “Z” изомеры.

Заместители вокруг углерод-углеродной двойной связи в альтернативном случае могут быть обозначены как “цис” или “транс”, где “цис” изображает заместители на той же самой стороне двойной связи и “транс” изображает заместители на 40 противоположных сторонах двойной связи. Перегруппировку заместителей вокруг карбоциклического кольца обозначают как “цис” или “транс”. Термин “цис” изображает заместители на той же самой стороне плоскости кольца, и термин “транс” изображает заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной, так и на противоположных сторонах 45 плоскости кольца, обозначены как “цис/транс”.

Соединения, раскрываемые в настоящем описании, могут существовать в сольватированных, а также в несольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное, и

подразумевается, что данное изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. В одном варианте осуществления соединение является аморфным. В одном варианте осуществления соединение является полиморфным. В другом варианте осуществления соединение находится в кристаллической форме.

5 Изобретение также охватывает соединения изобретения, меченные изотопами, которые идентичны соединениям, цитируемым в настоящем описании, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовый номер, отличный от атомной массы или массового номера, обычно имеющихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть в числе соединений данного 10 изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно.

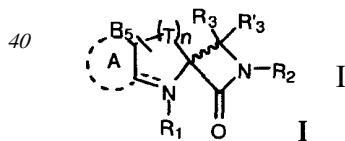
Некоторые меченные изотопами раскрытые соединения (например, меченные 15 соединения  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ) применимы в анализах составов и/или распределения тканевого 20 субстрата. Тритий (т.е.  $^3\text{H}$ ) и углерод-14 (т.е.  $^{14}\text{C}$ ) изотопы особенно предпочтительны по легкости их приготовления и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может давать некоторые терапевтические 25 преимущества, происходящие от большей метаболической стабильности (например, повышенный период полувыведения *in vivo* или требования к сниженной дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Мечение изотопами соединения данного изобретения обычно можно приготовить последующими 30 процедурами, аналогичными раскрытым, например, в примерах настоящего описания, путем замены немеченого изотопом реагента на меченный изотопом реагент.

Как он используется в настоящем раскрытии, "НМДА" определен как N-метил-d-25 аспартат.

В данном описании термин "терапевтически эффективное количество" означает количество предназначенного соединения, которое будет вызывать биологическую или медицинскую реакцию ткани, системы, животного или человека, которую пытается 30 получить исследователь, ветеринар, доктор или другой клиницист. Соединения данного изобретения вводят в терапевтически эффективных количествах, чтобы лечить заболевание. В альтернативном случае, терапевтически эффективное количество соединения представляет собой количество, требуемое для достижения желаемого 35 терапевтического и/или профилактического эффекта, а именно, количество, которое приводит к определенному результату, поскольку то количество должно было дать максимальное усиление поведенческого (например, обучения), физиологического ответа (например, LTP индукции) или ингибиования невропатической боли.

### Соединения

Раскрытые соединения включают соединения, представленные формулой I:

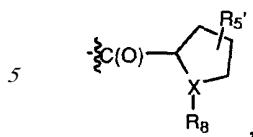


и их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры и N-оксиды; где

45 Т означает, независимо для каждого местоположения,  $\text{CR}_4\text{R}_4'$ , и п равно 0, 1, 2 или 3;

А необязательно присутствует и выбран из фенила или пиридина, где А необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $\text{R}_a$ ;

$R_1$  выбран из группы, состоящей из H, гидроксила,  $-S(O)_2-C_1-C_4$ алкила;  $-SO_2$ ,  $C_1-C_4$ алкила,  $C_2-C_4$ алкенила, фенила,  $R_7$  или



где  $C_1-C_4$ алкил,  $C_2-C_4$ алкенил или фенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

10  $X$  означает CH или N;

15  $R_3$  и  $R_3'$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, гидроксила, фенила,  $C_1-C_4$ алкила, амида, амина или  $C_2-C_4$ алкенила, где  $C_1-C_4$ алкил,  $C_2-C_4$ алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

20  $R_4$  и  $R_4'$  независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, гидроксила, фенила,  $C_1-C_4$ алкила, амида, амина,  $C_1-C_4$ алкокси или  $C_2-C_4$ алкенила, где  $C_1-C_4$ алкил,  $C_2-C_4$ алкенил,  $C_1-C_4$ алкокси и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

25  $R_2$  выбран из группы, состоящей из H,  $R_7$ ,  $-S(O)_2$ ,  $-S(O)_2-C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ алкила, гидроксила или фенила, где  $C_1-C_4$ алкил,  $C_2-C_4$ алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

30  $R_5$  и  $R_5'$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ алкокси,  $C_2-C_4$ алкенила, циано, амино, фенила и гидроксила, где  $C_1-C_4$ алкил,  $C_2-C_4$ алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

35  $R_7$  выбран из группы, состоящей из  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила или  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из  $R_b$ ;

$R_8$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила или  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из  $R_a$ ;

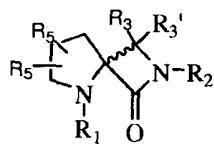
40  $R_a$  выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из карбокси, гидроксила, галогена, амино, фенила,  $C_1-C_4$ алкила и  $C_1-C_4$ алкокси;

$R_b$  выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из карбокси, гидроксила, галогена, амино, фенила,  $C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ алкокси и  $-NH-R_c$ ;

45 и

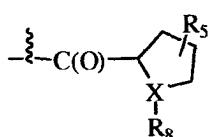
$R_c$  выбран, независимо для каждого местоположения, из  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила и  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила.

Например, раскрытие соединения могут включать соединения, представленные формулой:



5 в которой R<sub>1</sub> означает C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкил, где C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкил является замещенным при одном углероде на NH<sub>2</sub> или N-карбобензилокси и при другом углероде гидроксилом. Например, R<sub>1</sub> может представлять собой C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил (например, метил, этил, пропил), где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил замещен фенилом.

10 Например, R<sub>1</sub> может представлять собой карбобензилокси или может быть изображен формулой:

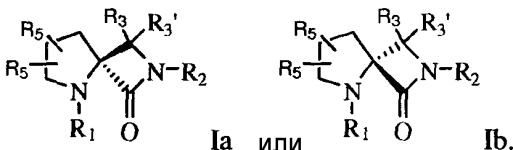


15 где X может означать N; R<sub>5'</sub> может означать H; и R<sub>8</sub> может означать -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкил (например, этил, пропил, н-бутил или трет-бутил), где C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкил является замещенным при одном углероде NH<sub>2</sub> или N-карбобензилокси и при другом углероде гидроксилом.

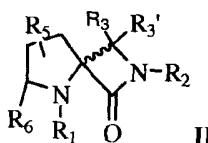
20 В некоторых вариантах осуществления R<sub>3</sub> может означать фенил (необязательно замещенный, как приведено выше) или может означать H. R<sub>2</sub> может означать в некоторых вариантах осуществления -C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкил (например, этил, пропил, н-бутил или трет-бутил), необязательно замещенный при одном углероде NH<sub>2</sub> и при другом углероде гидроксилом.

25 Для любой рассмотренной R-группы, которая включает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил (например, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>), алкил может быть выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, н-бутила или трет-бутила, и где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из F, Cl или Br.

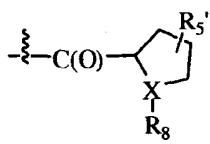
30 Такие соединения могут иметь различающиеся изомеризации и в некоторых вариантах осуществления могут быть представлены следующими формулами:



35 40 В другом варианте осуществления рассмотрены соединения, представленные формулой II:



45 и их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры и N-оксиды; где R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила; -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила; R<sub>7</sub> или



5      X означает CH или N;

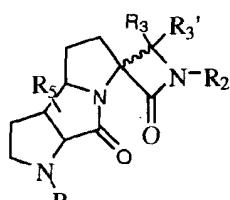
10     R<sub>3</sub> и R<sub>3'</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, гидроксила, фенила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, амида, амина или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из R<sub>a</sub>;

15     R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из H, R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, гидроксила или фенила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из R<sub>a</sub>;

20     R<sub>5</sub> выбран из группы, состоящей из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенила, циано, амино, фенила и гидроксила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил и фенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из R<sub>a</sub>;

25     R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенила, циано, амино, фенила и гидроксила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил и фенил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из R<sub>a</sub>;

30     R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила или -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из R<sub>b</sub>;  
или R<sub>1</sub> и R<sub>6</sub> вместе с формулой II образуют:



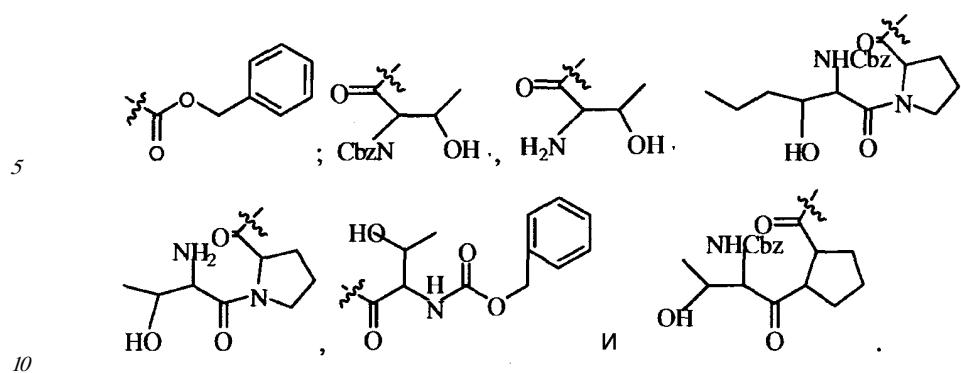
35     R<sub>8</sub> выбран из группы, состоящей из H, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила или -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из R<sub>a</sub>;

40     R<sub>a</sub> выбран, независимо для каждого местоположения, из карбокси, гидроксила, галогена, амино, фенила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси;

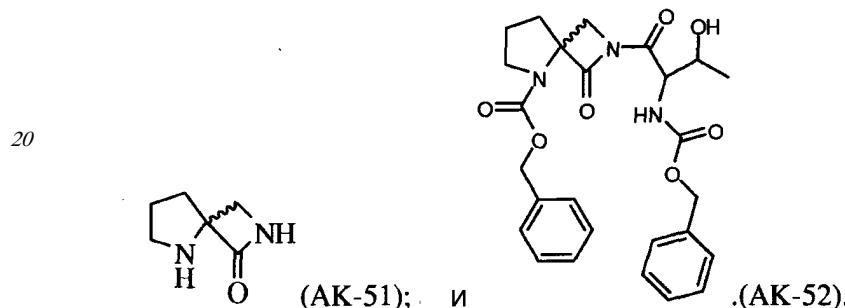
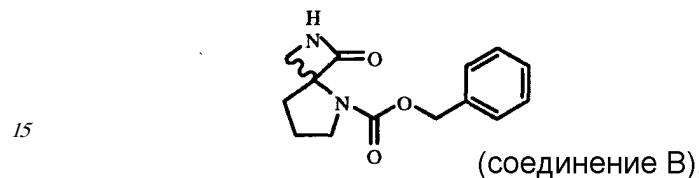
45     R<sub>b</sub> выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из карбокси, гидроксила, галогена, амино, фенила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси и -NH-R<sub>c</sub>;

и  
R<sub>c</sub> выбран, независимо для каждого местоположения, из -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила.

50     В типичном варианте осуществления группировка R<sub>1</sub> формул I, II, Ia или IIb может быть выбрана из группы, состоящей из:

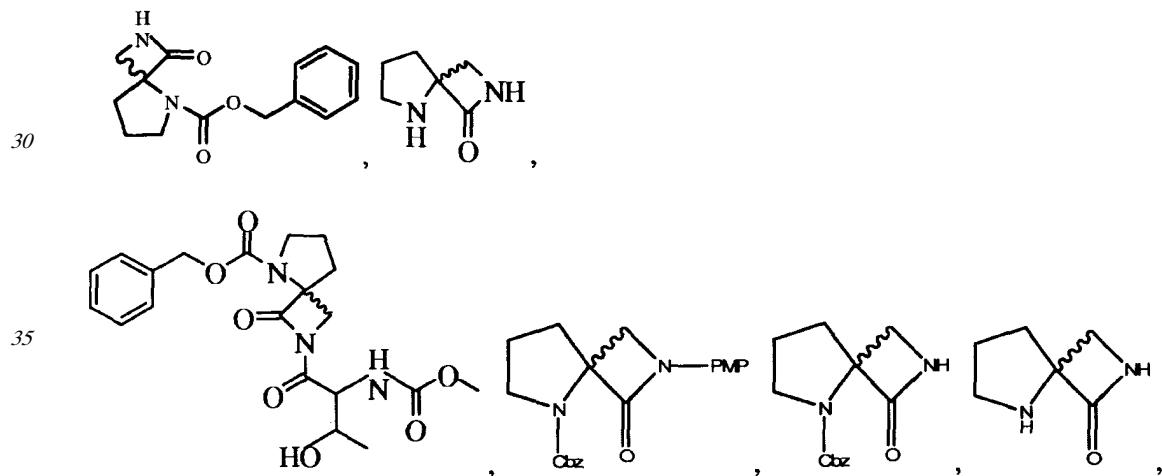


Типичные соединения включают:



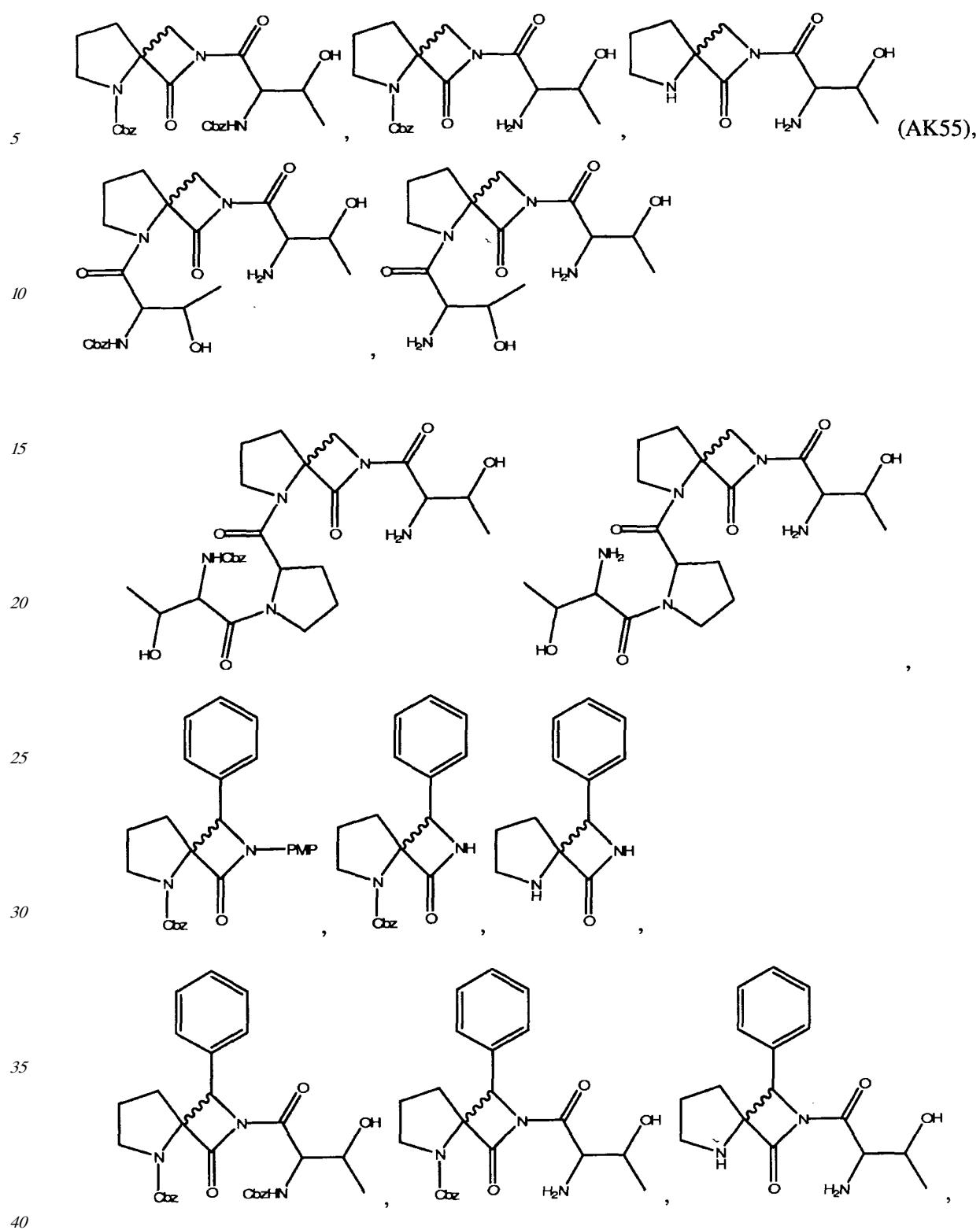
25

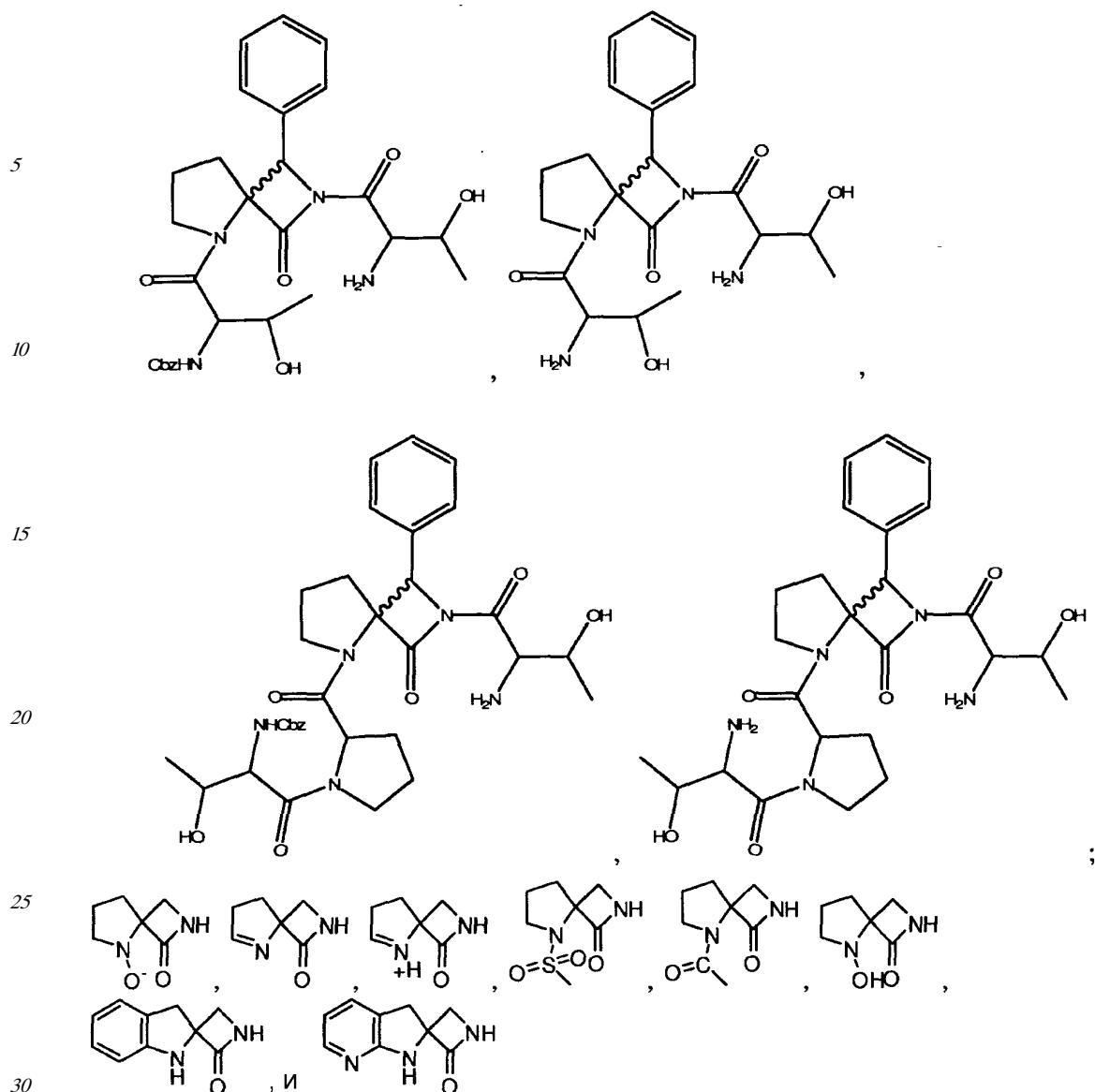
Раскрытые в настоящем описании соединения выбраны из группы, состоящей из:



40

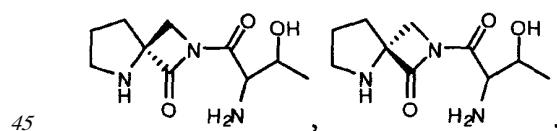
45





и их фармацевтически приемлемых солей, стереоизомеров или N-оксидов.

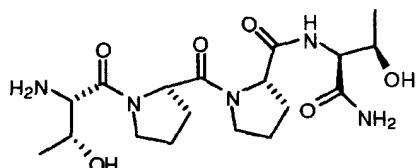
Соединения данного раскрытия и их препараты предназначены для включения как D-изомерной формы, так и L-изомерной формы, или рацемической смеси (как D-, так и L-изомерных форм) любого одного или нескольких соединений. Кроме того, препараты соединений предназначены для включения любой комбинации или соотношения L-изомерных форм к D-изомерным формам одного или нескольких аналогов, описанных в настоящей работе. Данные и другие препараты раскрытых соединений, содержащие более высокое соотношение D- и/или L-изомерной формы аналога, могут привести к усиленному терапевтическому признаку по сравнению с рацемическими препаратами раскрытых соединений или смесью соединений. Например, раскрытые соединения могут представлять собой энантиомеры, например:



Раскрытые соединения могут обеспечивать эффективное открытие катионных каналов в НМДА-рецепторе, например могут связывать или ассоциировать глутаматный сайт НМДА-рецептора, чтобы способствовать открытию катионного канала. Раскрытые

соединения могут быть использованы для регуляции (включение или выключение) НМДА-рецептора путем действия в качестве агониста.

Соединения, описанные в настоящей работе, могут представлять собой частичные агонисты глицинового сайта НМДА-рецептора. Частичный агонист, используемый в 5 данном контексте, как будет понятно, означает, что в малой концентрации аналог действует в качестве агониста и в большой концентрации аналог действует как антагонист. Связывание глицина не тормозится глутаматом или конкурентными ингибиторами глутамата и также не происходит в том же самом сайте как для глутамата на НМДА-рецепторе. Второй и отдельный связывающий сайт для глицина существует 10 на НМДА-рецепторе. Управляемый лигандами ионный канал НМДА-рецептора, таким образом, находится под контролем, по меньшей мере, данных двух разных аллостерических сайтов. Раскрытое соединения могут быть способны к связыванию или к объединению с глицинов связывающим сайтом НМДА-рецептора. В некоторых вариантах осуществления раскрытое соединения могут приводить к эффективности, 15 которая в 10 раз или более превышает активность существующих частичных агонистов глицинового сайта НМДА-рецептора. Например, раскрытое соединения могут давать 10-кратно-20-кратно повышенную эффективность по сравнению с GLYX-13. GLYX-13 представлено формулой:



Например, в настоящем описании предложены соединения, которые могут быть, по 25 меньшей мере, примерно в 20 раз более эффективны по сравнению с GLYX-13, как измерено посредством НМДА-рецептор-управляемой единичной нейронной проводимости, активированной вспышкой ( $I_{\text{НМДА}}$ ), в культуре гиппокампальных CA1 пирамидных нейронов в концентрации 50 нМ. В другом варианте осуществления 30 предложенные соединения могут быть способны к генерированию повышенной НМДА-рецептор-управляемой единичной нейронной проводимости, вызванной единичным шоком ( $I_{\text{НМДА}}$ ), в гиппокампальных CA1-пирамидных нейронах в концентрациях от 100 нМ до 1 мкМ. Раскрытое соединения могут проявлять повышенную эффективность по сравнению с GLYX-13, измеренную величиной долговременной потенциации (LTP) 35 в коллатерали Шаффера-CA-1 синапсах в срезах гиппокампа *in vitro*.

#### Синтетические способы

Следующие схемы являются репрезентативными синтетическими, которые могут быть использованы для приготовления раскрытых соединений и их промежуточных продуктов.

40 Схема 1: приготовление соединений

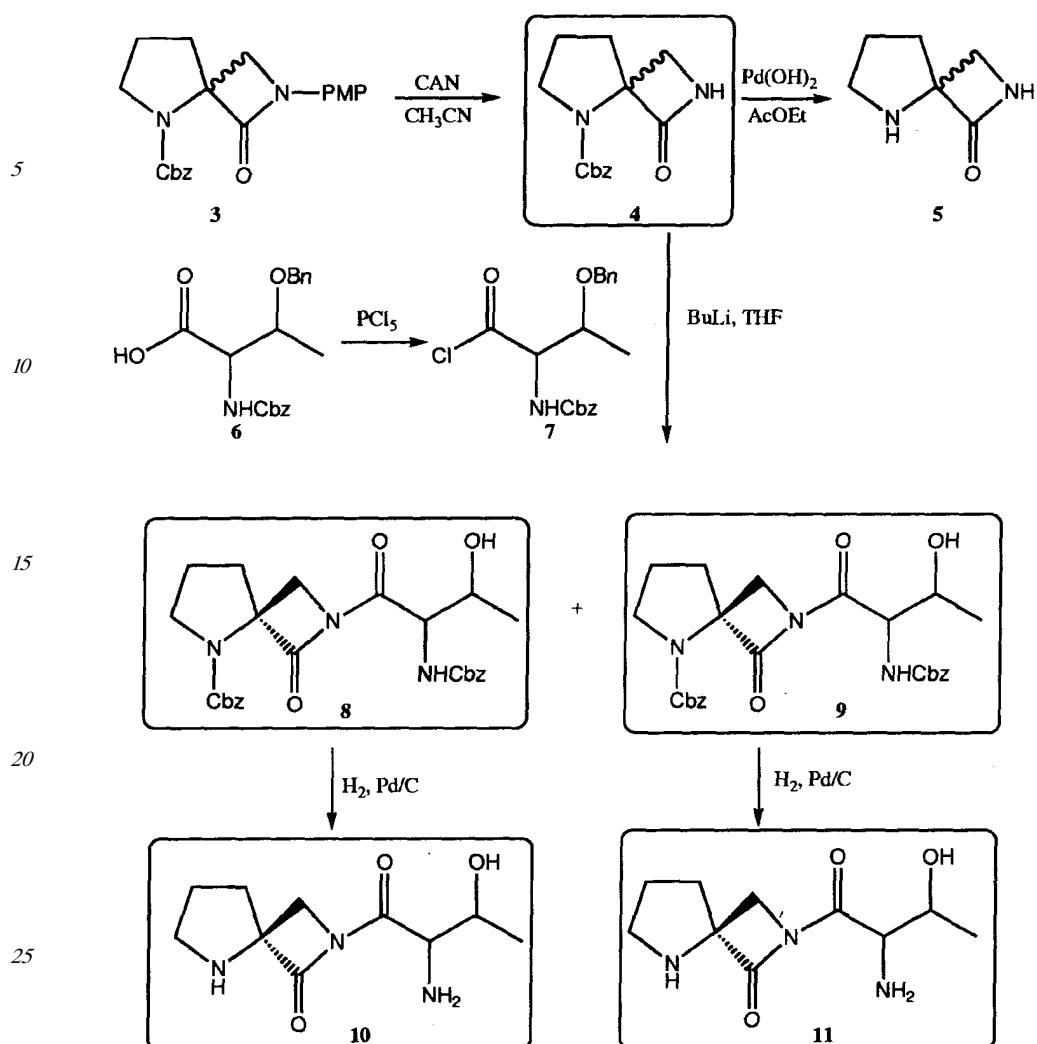
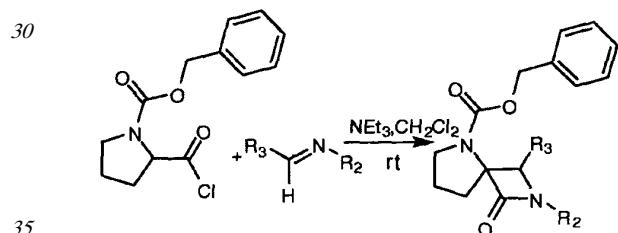
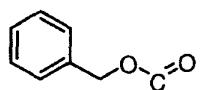


Схема 2



Нитрат аммония церия или “CAN” представляет собой химическое соединение формулы  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ . Данная оранжево-красная водорастворимая соль широко использована как окислитель в органическом синтезе. Данное соединение использовано 40 в качестве стандартного окислителя в количественном анализе.

PMP относится к п-метоксибензилидену; Cbz относится к карбобензилоксирадикалу, который может быть изображен как:



### Композиции

В других аспектах предложены препараты и композиции, содержащие раскрытое

соединения и необязательно фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления рассмотренный препарат содержит рацемическую смесь из одного или нескольких раскрытых соединений.

Рассмотренные препараты могут быть приготовлены для применения в любой из

5 множества форм. В качестве примера и без ограничения соединения могут быть приготовлены в препарате, подходящем для перорального введения, подкожного введения или для других способов введения активного агента животному, известные в фармацевтических областях.

Количества раскрытоого соединения, описанного в настоящем документе, для

10 препарата могут меняться согласно факторам, таким как состояние заболевания, возраст, пол и масса индивидуума. Схемы приема лекарственных средств можно регулировать, чтобы обеспечить оптимальный терапевтический ответ. Например, может быть введен одиночный болюс, некоторые небольшие дозы, повторяемые через определенные периоды времени, могут быть введены в течение некоторого времени

15 или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, как указано предписаниями терапевтической ситуации. Это особенно полезно для приготовления парентеральных композиций в стандартной лекарственной форме для облегчения введения и единообразия дозирования. Лекарственная стандартная форма, как она используется в настоящем описании, относится к физически дискретным единицам,

20 подходящим в качестве унитарных дозировок для субъектов млекопитающих, предназначенных для лечения; причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное, чтобы вызывать желаемый терапевтический эффект, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем.

25 Технические условия для стандартных лекарственных форм изобретения диктуются или непосредственно зависят от а) уникальных характеристик выбранного соединения и конкретного терапевтического эффекта, предназначенного для достижения, и б) ограничений, свойственных области приготовления лекарственных средств, а именно, в отношении активного соединения для лечения восприимчивости в субъектах.

30 Как он используется в настоящем описании, "фармацевтически приемлемый носитель" или "эксципиент" включает любой и всякий носитель.

Терапевтические композиции обычно должны быть стерильными и устойчивыми в 35 условиях производства и хранения. Композиция может быть приготовлена как препарат в виде раствора, микроэмulsionи, липосомы или другой упорядоченной структуры,

подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может 40 представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси. Должную текучесть можно поддерживать, например, применением покрытия, такого как лецитин,

сохранением требуемого размера частиц в случае дисперсии и применением 45 поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет лучше, если включать в композицию изотонические средства, например сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъецируемых композиций может быть осуществлена включением в композицию средства, которое замедляет абсорбцию, например солей моностеарата и желатина.

Соединения могут быть введены в препарат с высвобождением в течение времени, например, в композицию, которая включает полимер с медленным высвобождением. Соединения могут быть приготовлены с носителями, которые будут защищать

соединение от быстрого высвобождения, а именно как препарат с контролируемым высвобождением, включающий имплантируемые примеси и микрокапсулированные системы доставки. Могут быть использованы биодеградируемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, 5 коллаген, сложные полиортогоэфиры, полимолочная кислота и полимолочные, полигликолевые сополимеры (PLG). Многие методы приготовления таких препаратов обычно известны специалистам в данной области.

Стерильные инъецируемые растворы могут быть приготовлены включением данного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним или с 10 комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, как требуется, с последующей стерилизацией с фильтрованием. Обычно дисперсии готовят включением активного соединения в стерильный наполнитель, который содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из ингредиентов, перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъецируемых растворов, 15 предпочтительные методы приготовления представляют собой вакуумную сушку и сушку вымораживанием, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно отфильтрованного стерильного раствора.

В соответствии с альтернативным аспектом изобретения соединение может быть 20 приготовлено как препарат с одним или несколькими дополнительными соединениями, которые повышают растворимость соединения.

### Способы

Предложены способы для лечения когнитивных расстройств и для повышения обучения. Такие способы включают введение фармацевтически приемлемого препарата 25 из одного или нескольких раскрытых соединений пациенту, нуждающемуся в этом. Также охваченными являются способы лечения пациентов, страдающих от дефицита памяти, связанного с возрастом, от шизофрении, определенных расстройств обучения, эпилептических припадков, поспешоковых конвульсий, ишемии головного мозга, гипогликемии, остановки сердца, эпилепсии, мигрени, а также болезни Хантингтона, 30 Паркинсона и Альцгеймера.

Другие охваченные способы включают лечение церебральной ишемии, удара, травмы головного мозга, опухолей головного мозга, острой невропатической боли, хронической невропатической боли, расстройств сна, привыкания к наркотическим средствам, 35 депрессии, некоторых расстройств зрения, синдрома отмены этанола, страха, недееспособностей к запоминанию и обучению. В еще другом аспекте предложен способ ослабления боли и для обеспечения аналгезии у животного.

### Примеры

Ниже следующие примеры даны только для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения охвата изобретения.

#### Пример 1 - Синтез производных спиро-β-лактама, полученных из пирролидина

Следующую последовательность реакций (схема А) использовали для синтеза спиролактамов. Гексагидро-1,3,5-триазины, хлорангидрид Cbz-L-пролиновой кислоты и хлорангидрид N-(Cbz) O-(бензилэфир)-L-треониновой кислоты использовали как исходные продукты.

#### Схема А:

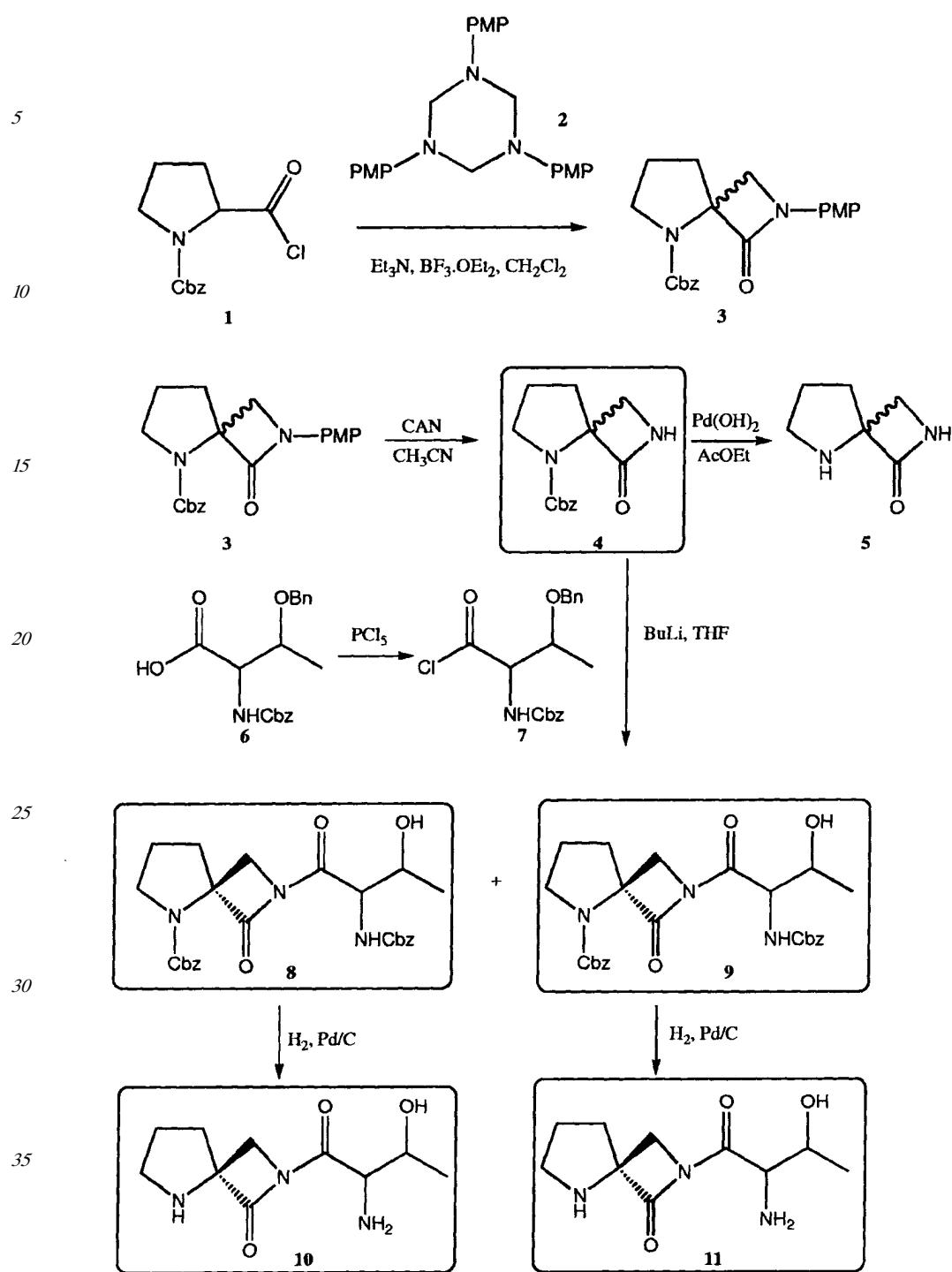


Таблица 1

Серия #	Структура	Количество	ВЭЖХ % чистоты	Mass (M <sup>+</sup> H)	Н-ЯМР
4		20 мг	93	261	Да

5(AK-51)		150 мг	-	127	Да (>95% чистота)
5		17 мг	73	496	

Пример 2 - Синтез соединений и промежуточных продуктов

Спиролактам 3. Синтез C4 незамещенного спиролактама 3 проводили по реакции Штаудингера из метиленимина, полученного из триазина 2. [2 + 2]циклическую аддитивную реакцию между кетеном, полученным из хлорангидрида Cbz-L-пролиновой кислоты, и метиленимином выполняли следующим образом: кетен получали дегидрохлорированием хлорангидрида кислоты с триэтиламином при -40°C в течение 45 мин и затем добавляли дихлорметановый раствор триазина 2 и эферат бортрифторида (который деполимеризует триазин). Спустя 12 часов получали соответствующий спиролактам 3 как смесь энантиомеров с выходом 30-50%. Окислительное удаление PMP группы из спиролактама 3 в присутствии CAN давало N-незамещенное спиролактамное производное 4, которое при обработке с помощью Pd(OH)<sub>2</sub>/C приводило к соответствующим спиролактамным промежуточным продуктам 5.

Спиролактам 4 получали с чистотой 93% (ВЭЖХ) после очистки хроматографией на силикагеле. Спиролактам 5 получали со степенями чистоты >90% (по данным ЯМР) после хроматографии на силикагеле, применяя градиентное элюирование с помощью 20%-70% этилацетат циклогексан, с выходом 50%.

Пример 3 - Пути синтеза для промежуточных соединений

Триазин 2. К раствору п-анизидина (24,6 г, 200 ммоль) в смеси (500 мл) этилацетат/вода (1:1), охлаждаемому при 0°C, добавляли водный раствор (17 мл) формальдегида (37%). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 0°C, затем 1 час при комнатной температуре и органический слой отделяли, промывали водой (50 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме и получали твердое вещество белого цвета. Данное твердое вещество сразу промывали диэтиловым эфиром с получением 26,3 г (твердое вещество сушили при 40°C в течение ночи) чистого триазина 2 с выходом 97%.

Спиролактамные промежуточные продукты 3. К перемешиваемому раствору хлорангидрида N-бензилоксикарбонил L-пролиновой кислоты (5 г, 18,7 ммоль) в сухом дихлорметане (65 мл), охлажденному до -40°C, добавляли по каплям сухой триэтиламин (10,4 мл, 74,7 ммоль). Раствор становился желтым с подтверждением, что образовался кетен.

После выдерживания 45 мин при -40°C добавляли по каплям пурпурный раствор триазина 2 (2,52 г, 6,16 ммоль) и BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (2,37 мл, 18,7 ммоль), предварительно смешанных в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл). Смеси позволяли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи и затем ее гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой дважды экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование с помощью 100%/циклогексан до 20%

этилацетат/циклогексан с получением 7,01 г чистого продукта с выходом 37%.

Спиролактамный промежуточный продукт 4. К перемешиваемому раствору спиролактама 3 (2,4 г, 6,55 ммоль) в ацетонитриле (49 мл) при -10°C добавляли по каплям в течение 1 часа CAN (10,8 г, 19,6 ммоль), предварительно растворенный в H<sub>2</sub>O

<sup>5</sup> (30 мл). После того как добавление завершили, смесь перемешивали в течение 45 мин (ТСХ показала отсутствие исходного продукта). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). К органическому слою добавляли воду (100 мл) и твердый бисульфит натрия (20 экв.). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем раствор <sup>10</sup> концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование с помощью 100%/циклогексан до 50% этилацетат/циклогексан с получением 0,87 г чистого продукта с выходом 50%.

Спиролактамный промежуточный продукт 5 (АК-51). 0,5 г соединения 4 растворяли в 20 мл этилацетата и переносили канюлей в колбу в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм), содержащую 50 мг 10% катализатора Pd(OH)<sub>2</sub>-C. Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub> при 34,5 кПа (50 psi) и затем катализатор отфильтровывали через целик. Органический слой концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением 120 мг <sup>15</sup> продукта с выходом 50%.

<sup>20</sup> Хлорангидрид N-(Cbz)-O-(бензилэфир)-L-треониновой кислоты 7. К перемешиваемому раствору N-(Cbz)-O-(бензилэфир)-L-треонина (0,95 г, 2,7 ммоль) в сухом простом эфире (27 мл) добавляли PCl<sub>5</sub> (0,61 г, 2,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем растворитель удаляли в высоком вакууме при комнатной <sup>25</sup> температуре. Добавляли толуол и удаляли его как описано выше. Сырое белое твердое вещество использовали без какой-либо очистки для реакции конденсации.

Спиролактамные промежуточные продукты 8 и 9. К перемешиваемому раствору спиролактама 4 (200 мг, 0,76 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) при -78°C добавляли по каплям BuLi (0,32 мл, 0,80 ммоль в гексане). После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Хлорангидрид N-(Cbz)-O-(бензилэфир)-L-треониновой кислоты 7 в ТГФ (4 мл) добавляли при -78°C. Смесь перемешивали в течение ночи от -78°C до комнатной температуры.

Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 0,44 г сырого продукта. Сырой продукт элюировали через силикагель с градиентом от 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением фракций, которые отличались по чистоте от 44% до 73%. Данную реакцию повторяли на 0,28 г спиролактама 4 и получали после хроматографии фракции со значениями чистоты, которые изменялись от 50% до 73%.

#### Пример 4 - Оценка связывания НМДА-рецептора

Приготовление ткани:

Неочищенные синаптические мембранны готовили из гиппокампа крысы или из передних отделов головного мозга (крысы-самцы Sprague-Dawley) и обильно промывали, чтобы удалить эндогенные аминокислоты, как ранее описано Ransom и Stec (1988).

<sup>45</sup> Вкратце, неочищенные синаптические мембранны ресуспендировали в 20 объемах 5 mM Tris-HCl буфера, pH 7,4 (для использования в опытах по [<sup>3</sup>H]TCP-связыванию), или в 20 объемах 5 mM Tris-ацетатного буфера, pH 7,4 (для использования в изучениях [<sup>3</sup>H]

глицин-связывания), и гомогенизировали, применяя политрон (Virtis shear, Virtis, NY, U.S.A.). Затем мембранны пеллетировали центрифугированием при 48000 g в течение 20 мин. Данную стадию повторяли дважды и гомогенат хранили при -70°C в том же буфере. Перед каждым использованием гомогенаты подвергали оттаиванию при комнатной 5 температуре, пеллетировали и дополнительно промывали четыре раза. Для опыта с  $[^3\text{H}]$ глицином шарик сначала инкубировали в течение 30 мин при 25°C в 5 mM Tris-ацетатном буфере, содержащем 0,04% тритона X-100, и затем промывали четыре раза гомогенизацией и центрифугированием. Конечные промытые мембранны 10 ресуспенсировали в концентрациях 2-3 мг/мл либо в 5 mM Tris-HCl буфере, либо в 5 mM Tris-ацетатном буфере.

Анализы TCP-связывания: измерения специфического  $[^3\text{H}]$ TCP-связывания проводили как описано ранее (Haring *et al.*, 1986, 1987; Kloog *et al.*, 1988a). Конечные реакционные смеси состояли из 50-100 мкг мембранны белка в 200 мкл 5 mM Tris-HCl буфера и 15 содержали либо  $[^3\text{H}]$ TCP, либо  $[^3\text{H}]$ TCP и соответствующую концентрацию лигандов НМДА-рецептора или mAb. Реакции инициировали добавлением мембранны в реакционные смеси. Если не указано особо, анализы связывания проводили в неравновесных состояниях при 25°C в течение 1 ч. Неспецифическое связывание определяли в параллельных образцах, содержащих 100 мкМ немеченого PCP. Реакции связывания 20 определяли фильтрованием на Whatman GF/B стеклянных фильтрах, которые были предварительно обработаны 0,1% полиэтиленимином в течение 1 ч.

Диссоциацию  $[^3\text{H}]$ TCP из мембран-связывающего сайта измеряли после установления равновесия рецепторов с помощью 20 нМ  $[^3\text{H}]$ TCP в течение 120 мин. Реакцию 25 диссоциации инициировали добавлением 100 мкМ немеченого PCP в присутствии или в отсутствие лигандов НМДА-рецептора или mAb. Реакции завершались сразу (нулевое время) или после инкубирования в течение указанных дополнительных периодов времени.

Эффекты трех соединений исследовали на 1) НМДА-рецептор-управляемую 30 единичную нейронную проводимость ( $I_{\text{НМДА}}$ ) в CA1 пирамидных нейронах гиппокампа и на 2) величину долговременной потенциации (LTP) и долговременной депрессии (LTD) в коллатерали Шаффера-CA1 синапсах в гиппокампальных срезах *in vitro*. GLYX-13, как сообщали, показал в низкой концентрации (1-10 мкМ) усиление  $I_{\text{НМДА}}$ , 35 активированной вспышкой, и LTD, хотя одновременно снижал LTD и  $I_{\text{НМДА}}$ , вызванную единичным импульсом. В сотню раз более высокая концентрация GLYX-13 в 100 мкМ приводила к снижению LTP и  $I_{\text{НМДА}}$ , вызванной вспышкой, и не влияла больше на LTD.

Соединение B показало 20-кратное усиление эффективности по сравнению с GLYX-40 13. 50 нМ данного соединения заметно повышали как  $I_{\text{НМДА}}$ , вызванную однократным шоком (1A), так и  $I_{\text{НМДА}}$ , вызванную вспышкой (1B), а также удваивали величину LTP 45 (1E). В противоположность этому 1 мкМ NPX-10050 значительно снижал как  $I_{\text{НМДА}}$ , вызванную однократным шоком (1C), так и  $I_{\text{НМДА}}$ , вызванную вспышкой (1D), под действием 100 мкМ GLYX-13 (см. фигуру 2).

AK-51 показало меньшую эффективность, чем соединение B, но более широкий 45 интервал концентраций для его стимулирующих действий (фигура 3). Как 100 нМ (2A), так и 1 мкМ NPX-10051 повышали  $I_{\text{НМДА}}$ , вызванную однократным шоком, хотя 1 мкМ NPX-10051 удваивал величину LTP (2D) одновременно без изменения LTD (2E).

5 АК-52 вызывало только среднее усиление  $I_{\text{НМДА}}$ , вызванную однократным шоком, в низкой концентрации (100 нМ; 3A), и это приводило к значительному снижению в  $I_{\text{НМДА}}$  при 1 мкМ концентрации (3B). 100 нМ АК-52 вызывали усиление LTP, подобное по величине соединению B и АК-51, но это приводило к слабому, но значительному снижение в LTP в концентрации 1 мкМ без изменения LTD.

10 Данные три соединения показали примерно 20-кратное повышение в эффективности по сравнению с GLYX-13. Соединение B является самым мощным усилителем  $I_{\text{НМДА}}$  в низких концентрациях (50 нМ). Хотя повышение  $I_{\text{НМДА}}$  с помощью АК-51 было меньшим по величине, данный эффект остается, когда АК-51 повышали в 10 раз (от 100 нМ до 1 мкМ). Соединение АК-52 было самым слабым усилителем  $I_{\text{НМДА}}$ , и этот эффект более быстро полностью обращался к явному снижению в  $I_{\text{НМДА}}$ .

15 Данные соединения повышали величину LTP до аналогичных значений, приблизительно удваивали. GLYX-13 был единственным соединением, которое могло одновременно повышать LTP и уменьшать LTD: АК-52 не влияло на LTD, даже в концентрации, которая снижала  $I_{\text{НМДА}}$ . GLYX-13 может селективно повышать  $I_{\text{НМДА}}$ , опосредованную НМДА-рецепторами, содержащими субъединицы NR2A/B, и данные рецепторы расположены на внесинаптических участках и являются более сильно 20 активированными нейрональными выбросами, которые вызывают LTP. Хотя все тестируемые соединения обладают потенциальными действиями на LTP и  $I_{\text{НМДА}}$ , более слабые эффекты на LTD наводят на мысль, что они обладают большей селективностью для глициновых сайтов НМДА-рецептора, содержащего NR2A/B, чем GLYX-13.

#### Пример 5 - Т-лабиринт модель для обучения

25 В данном изучении использовали 3-месячных самцов двух перекрещивающихся линий крыс Fisher 344 X Brown Norway F1 (FBNF1). Т-лабиринт конструировали с ответвлениями (45 см длина  $\times$  10 см ширина  $\times$  10 см высота), сделанными из черного плексигласа, окружающего лабиринт. Две пластиковые бутылочные крышки, футерованные проволочной сеткой, гарантированно располагали на конце каждого установленного 30 ответвления, в котором размещали пищевое вознаграждение (Cheerios, 100 мг/кусок). Перед началом обучения животных постепенно лишали корма приблизительно до 85% его свободно потребляемой массы. В течение трех последующих суток перед началом обучения животных приучали к Т-лабиринту с кормом, расположенным на протяжении лабиринта. В первые сутки обучения животных награждали за выборы правого 35 ответвления и тренировали по 9 критериям из 10 последовательных точных выборов. Во вторые сутки обучения животных награждали за выборы левого ответвления и тренировали по 9 критериям из 10 последовательных точных выборов. На последующие сутки тестирования животным вводили инъекции АК-51 (0,3, 1, 3, 10, 30 мг/кг 40 перорально) или ДМСО наполнитель (1 мг/мл: Sigma, Saint Louis MO) слепым способом через желудочный зонд (4", 16-ga; Braintree Scientific, Braintree MA) за 60 мин перед началом тестирования ( $n = 8-9$  на группу). В первом опыте тестирования оба ответвления снабжали приманкой с кормом и в течение последующих 20 опытов только 45 альтернативные выборы (противоположные предыдущему выбору животного) были с вознаграждением (~30 сек интервал в пределах опыта). Число опытов по критерию (5 последовательных точных выборов) рассчитывали для каждого животного. Данные анализировали с помощью ANOVA, затем посредством Fisher PLSD post hoc тестов, сравнивая дозы индивидуальных лекарственных средств по отношению к наполнителю ( $\alpha = .05$ ).

Фигура 5 изображает средние ( $\pm$  SEM) испытания по критерию в альтернативной задаче Т-лабиринта (20 опытов) с крысами 3-месячного возраста, лишенными корма. Животным впрыскивали перорально 0, 0,3, 1, 3, 10 или 30 мг/кг АК51 в наполнителе ДМСО (n=8-9 на группу) за 60 мин перед началом тестирования. \*\*\*P<.001, \*\*P<.01, 5 Fisher PLSD post hoc в зависимости от наполнителя.

Пример 6. Формалиновый тест невропатической боли

Опыты проводили как описано ранее (Abbott et al. *Pain*, 60, 91-102, 1995; Wood et al., *Neuroreport*, 19, 1059-1061, 2008). Для данного изучения использовали 3-месячных самцов двух перекрещивающихся линий крыс Fisher 344 X Brown Norway F1 (FBNF1). Перед

10 началом тестирования животных приучали к камере для тестирования (30×30×60 см непрозрачный плексиглас) в течение 10 мин каждый день на протяжении 2 последующих дней. В день тестирования животным вводили инъекции АК-51 (0,3, 1, 3, 10, 30 мг/кг

15 перорально) или наполнитель ДМСО (1 мг/мл: Sigma, Saint Louis MO) слепым способом через желудочный зонд (4", 16-га; Braintree Scientific, Braintree MA) за 60 мин до инъекций формалина (n = 8-9 на группу). Животных помещали в камеру для тестирования на 10 мин перед инъекцией формалина. Для инъекции формалина крыс мануально защемляли и им делали подкожную инъекцию 1,5% формалина (50 мкл с помощью 26-га иглы; Sigma, Saint Louis MO) в латеральную ножную подушечку на плантарной поверхности левой задней лапы. После формалиновых инъекций крыс помещали обратно в камеры

20 для тестирования. Животных подвергали видеозаписи снизу с помощью углового зеркала в течение 50 мин после инъекции формалина. Общее время, использованное для лизания инъецированной лапы, и общее число отдергиваний инъецированной лапы в течение поздней фазы (30-50 мин после инъекции формалина) количественно оценивали автономно в слепом способе, установленном экспериментатором с высокой ( $r>0,9$ )

25 интер- и интразависимостью достоверностью для обоих измерений. Всех животных после тестирования сразу подвергали эвтаназии с помощью CO<sub>2</sub>. Данные анализировали с помощью ANOVA, затем посредством Fisher PLSD post hoc тестов, сравнивая дозы индивидуальных лекарственных средств с наполнителем ( $\alpha=0,05$ ). Фигура 6 показывает средний ( $\pm$ SEM) % аналгезии, определенный как % уменьшения вздрагиваний в поздней 30 фазе ответа (30-50 мин) после интраплантарной инъекции формалина (50 мкл 1,5% формалина).

Пример 7 - Пероральные препараты, повышающие обучение и память

Препарат из АК-51 для перорального введения готовили в диметилсульфоксиде (ДМСО). Все дозы вводили в объеме 300 мл. Затем животных кормили перорально 35 посредством желудочного зонда (принудительное кормление через рот с помощью иглы для кормления) объемом для доставки животному определенной дозы в расчете на массу тела, как указано ниже 0,0 мг/кг, 300 мкл ДМСО (наполнитель); 0,3 мг/кг, 300 мкл в ДМСО; 1,0 мг/кг, 300 мкл в ДМСО; 3,0 мг/кг, 300 мкл в ДМСО; 10,0 мг/кг, 300 мкл в ДМСО; 30,0 мг/кг, 300 мкл в ДМСО.

40 Животным впрыскивали за 60 минут перед началом тестирования одно из дозовых количеств, перечисленных выше. Затем использовали альтернативный вариант Т-лабиринта, чтобы оценить в животных способность к обучению. Данный протокол описан в примере 5. Коротко, Т-лабиринт представляет собой задачу выбора. Крысу-субъекта помещали в основание "Т". После короткой задержки предоставлялась

45 возможность исследовать лабиринт и выбирать вход либо в правое, либо в левое ответвления. Выбор оценивают согласно множественности критерия, включающего спонтанное чередование, стимулируемое вознаграждение или указание на предпочтение. На основе критерия, использованного в данном изучении, Т-лабиринт применяли для

тестирования обучения и памяти. Корм, размещенный на одном конце лабиринта, использовали в качестве позитивного стимулятора для теста с каждым животным.

Животным давали через рот 1,0 мг/кг дозу АК-51, показавшего статистически значимое повышение поведения с обучением в Т-лабиринт тесте ( $P<0,001$ ). Животным давали через рот 3,0 мг/кг дозу непептидного аналога NRX-10051, также показавшего статистически значимое повышение поведения с обучением в Т-лабиринт тесте ( $P<0,01$ ).

#### Пример 8. Изомеры

Два разных изомера АК-55 использовали в анализе НМДА-связывания как в примере 4. Один изомер АК-55 потенциально повышает НМДА, в то время как другой не повышает. Фигура 7А показывает протяженность во времени эффекта 15 мин применения в ванне 1 мкМ АК55 (сплошной полоса) на нормализованный фармакологически изолированный НМДА-рецептор-управляемый ток в СА1 пирамидных нейронах при регистрации целых клеток (среднее $\pm$ SEM, n=6). В: протяженность во времени эффекта 15 мин применения в ванне 1 мкМ АК55 (сплошной 15 стержень) на нормализованный фармакологически-изолированный НМДА-рецептор-управляемый ток в СА1 пирамидных нейронах при регистрации целых клеток (среднее $\pm$ SEM, n=7). С: протяженность во времени эффекта применения в ванне 1 мкМ АК6 (сплошная полоса, залитые кружочки, n=8) по сравнению с необработанными 20 контрольными срезами (незалитые кружочки, n=8) на величину долговременной потенциации (LTP) скорости нарастания внеклеточного возбуждающего постсинаптического потенциала (среднее $\pm$ SEM fEPSP), вызываемого высокочастотной стимуляцией коллатералей Шаффера.

#### Пример 9. Биохимические анализы

Таблица В отображает результаты анализов связывания по отношению к разным 25 целям с АК51:

Таблица В				
Цель	Виды	Концентрация	% ингиби-вания	
Глутамат, АМРА	Крыса	10 мкМ	-8	
Глутамат, кайнат	Крыса	10 мкМ	-13	
30 Глутамат, метаботропик, mGlu <sub>s</sub>	Человек	10 мкМ	-7	
Глутамат, НМДА, агонизм	Крыса	10 мкМ	27	
Глутамат, НМДА, глицин	Крыса	10 мкМ	-6	
Глутамат, НМДА, фенциклидин	Крыса	10 мкМ	-5	
Глутамат, НМДА, полиамин	Крыса	10 мкМ	-14	
35 Глутамат, неселективный	Крыса	10 мкМ	-10	
Глицин, стрихин-чувствительный	Крыса	10 мкМ	4	
hERG калиевого канала	Человек	10 мкМ	3	

#### Эквиваленты

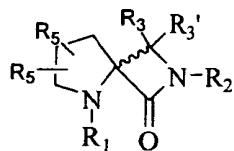
Специалисты в данной области оценят или будут в состоянии установить 40 использование не более чем в обычном экспериментировании многих эквивалентов к определенным вариантам осуществления изобретения, описанным в нем. Такие эквиваленты предназначены для того, чтобы быть охваченными следующими пунктами формулы изобретения.

#### Включение ссылкой

Полные содержания всех патентов, опубликованных патентных заявок, вебсайтов 45 и других ссылок, цитируемых в настоящем описании, тем самым точно включены в настоящее описание во всей их полноте ссылкой.

#### Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой:



и его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры и N-оксиды; где

10  $R_1$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила,  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила и  $-C(O)-C_2-C_4$ алкила, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из  $R_b$ , и где  $C_2-C_4$ алкил является замещенным при одном углероде  $NH_2$  или N-карбобензилокси и при другом углероде гидроксилом;

15  $R_2$  представляет собой  $-C(O)-C_1-C_4$ алкил, где  $C_1-C_4$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из  $R_b$ ;

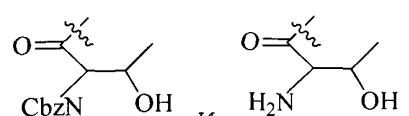
$R_3$  и  $R_3'$  и  $R_5$  каждый независимо представляют собой H;

20 15  $R_b$  выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из карбокси, гидроксила, галогена, амино, фенила,  $C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ алкокси и  $-NH-R_c$ ; и

25  $R_c$  выбран, независимо для каждого местоположения, из  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкила и  $-C(O)-C_1-C_4$ алкила.

2. Соединение по п.1, в котором  $R_1$  означает  $-C(O)-C_2-C_4$ алкил, где  $C_2-C_4$ алкил является замещенным при одном углероде  $NH_2$  или N-карбобензилокси и при другом углероде гидроксилом.

3. Соединение по п.1, в котором  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:



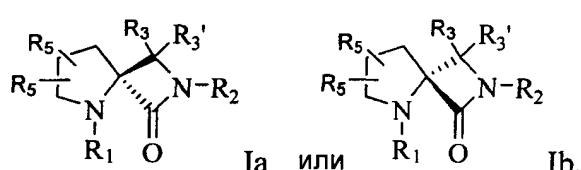
30 4. Соединение по п.1, в котором  $R_1$  представляет собой  $-C(O)-O-C_1-C_4$ алкил, в котором  $C_1-C_4$ алкил замещен фенилом.

5. Соединение по п.4, в котором  $R_1$  представляет собой карбобензилокси.

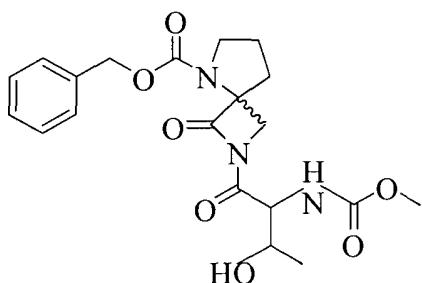
6. Соединение по п.1, где  $R_2$  означает  $-C(O)-C_2-C_4$ алкил, замещенный при одном углероде  $NH_2$  и при другом углероде гидроксилом.

35 7. Соединение по п.1, где  $C_1-C_4$ алкил выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, н-бутила и трет-бутила.

8. Соединение по п.1, где соединение представлено формулами:

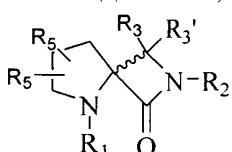


9. Соединение по п.1, представленное формулой:



10. Соединение по п.1, которое способно к генерированию повышенной НМДА-рецептор-управляемой единичной нейронной проводимости ( $I_{\text{НМДА}}$ ), вызванной единичным шоком, в гиппокампальных CA1 пирамидных нейронах в концентрациях от 100 нМ до 1 мкМ.

11. Соединение, представленное формулой:



и его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры и N-оксиды; где R1 выбран из группы, состоящей из H, R7 и -C(O)-C2-C4алкила, где C2-C4алкил является замещенным при одном углероде NH2 или N-карбобензилокси и при другом углероде гидроксилом;

R2 выбран из группы, состоящей из H и R7;

R3 и R3' и R5 каждый независимо представляют собой H;

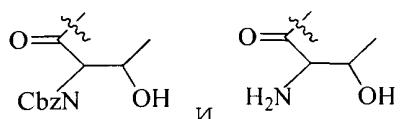
R7 выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из -C(O)-C1-C4алкила и -C(O)-O-C1-C4алкила, где C1-C4алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбираемыми из Rb;

Rb выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из карбокси, гидроксила, галогена, амино, C1-C4алкила, C1-C4алкокси и -NH-Rc; и

Rc выбран, независимо для каждого местоположения, из группы, состоящей из -C(O)-O-C1-C4алкила и -C(O)-C1-C4алкила.

12. Соединение по п.11, в котором R1 означает -C(O)-C2-C4алкил, где C2-C4алкил является замещенным при одном углероде NH2 или N-карбобензилокси и при другом углероде гидроксилом.

13. Соединение по п.11, где R1 выбран из группы, состоящей из:

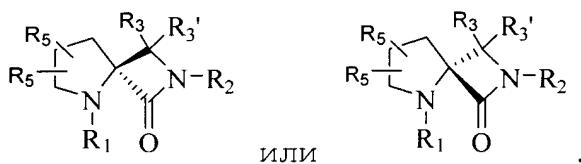


14. Соединение по п.11, в котором R2 означает -C(O)-C2-C4алкил, где C2-C4алкил является замещенным при одном углероде NH2 и при другом углероде гидроксилом.

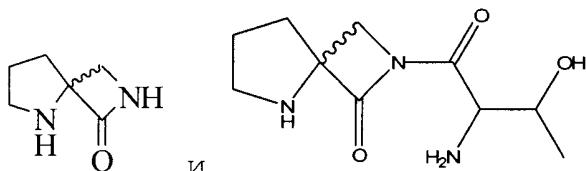
15. Соединение по п.11, где C1-C4алкил выбран из группы, состоящей из метила,

45 этила, пропила, н-бутила и трет-бутила.

16. Соединение по п.11, представленное формулой

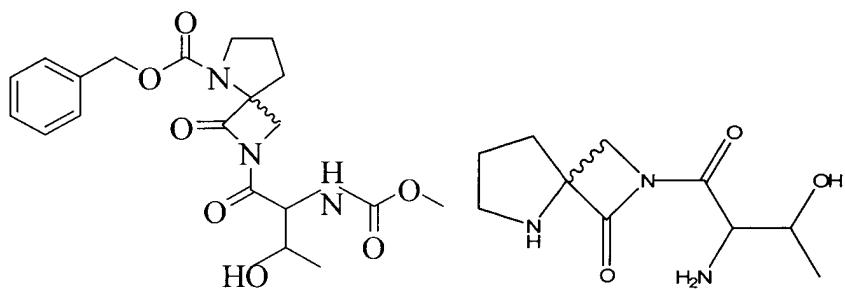
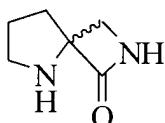
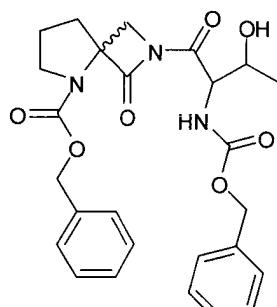


17. Соединение по п.11, где соединение выбрано из группы, состоящей из:



18. Соединение по п.11, которое способно к генерированию повышенной НМДА-рецептор-управляемой единичной нейронной проводимости ( $I_{\text{НМДА}}$ ), вызванной единичным шоком, в гиппокампальных CA1 пирамидных нейронах в концентрациях 15 от 100 нМ до 1 мкМ.

19. Непептидильное соединение, выбираемое из группы, состоящей из:

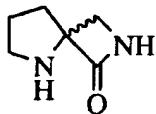


и его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры и N-оксиды.

35 20. Способ лечения когнитивного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-19.

21. Способ по п.20, в котором когнитивное расстройство связано с потерей памяти или ослабленным обучением.

22. Способ по п.20, в котором соединение представляет собой



23. Способ по п.20, в котором соединение вводят перорально.

45 24. Способ лечения невропатической боли у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-16.

25. Способ лечения депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства или шизофрении у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-19.

26. Способ лечения посттравматического стрессового расстройства, алкогольной зависимости или привыкания к чрезмерному употреблению вызывающего привыкание лекарственного средства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-19.

5

10

15

20

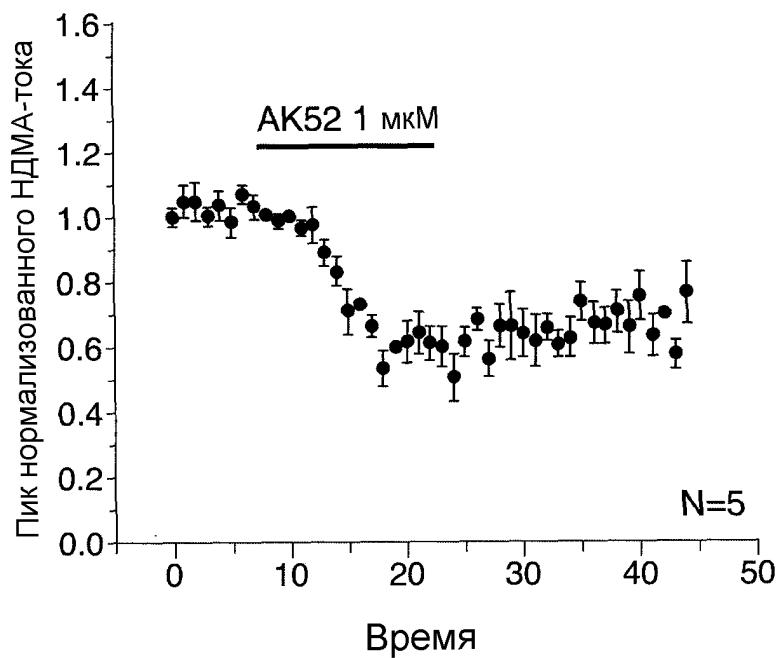
25

30

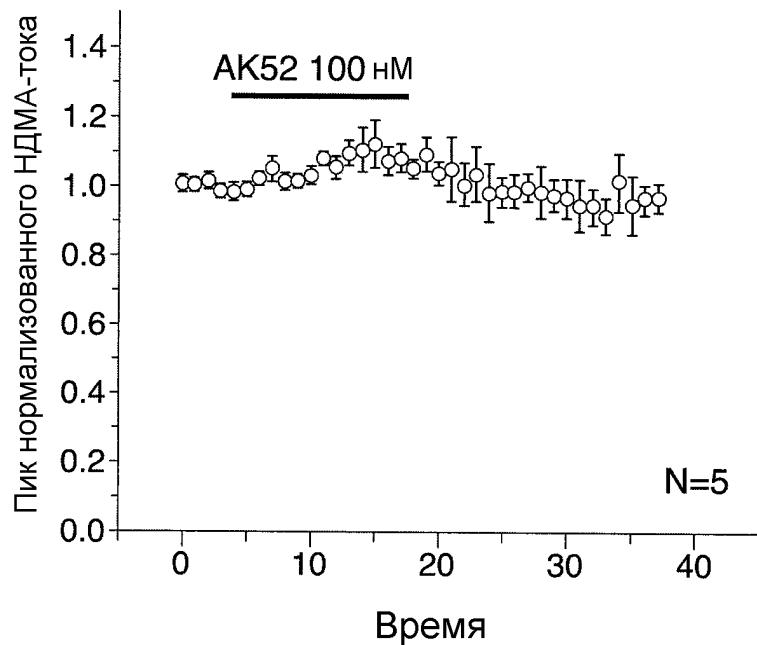
35

40

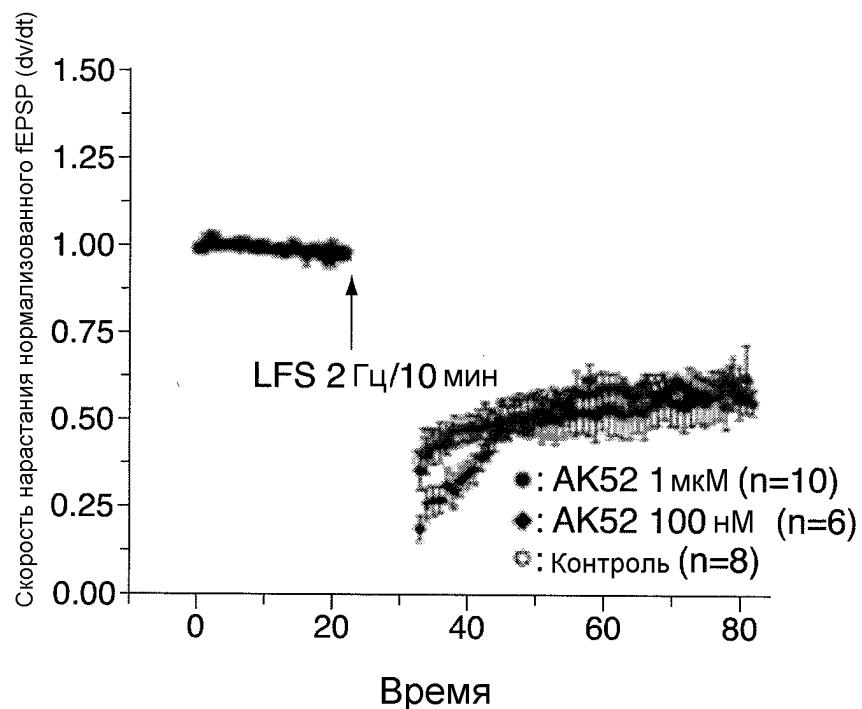
45



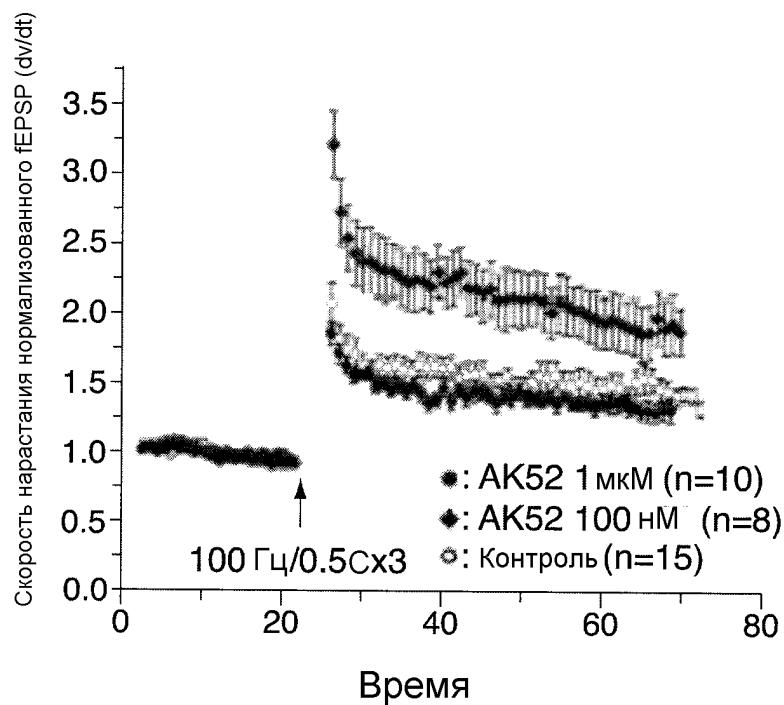
ФИГ.1А



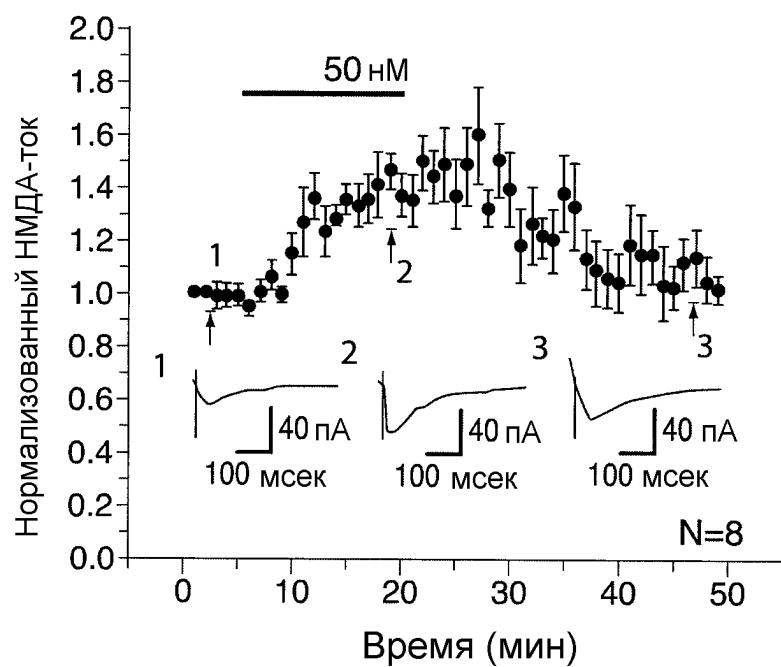
ФИГ.1Б



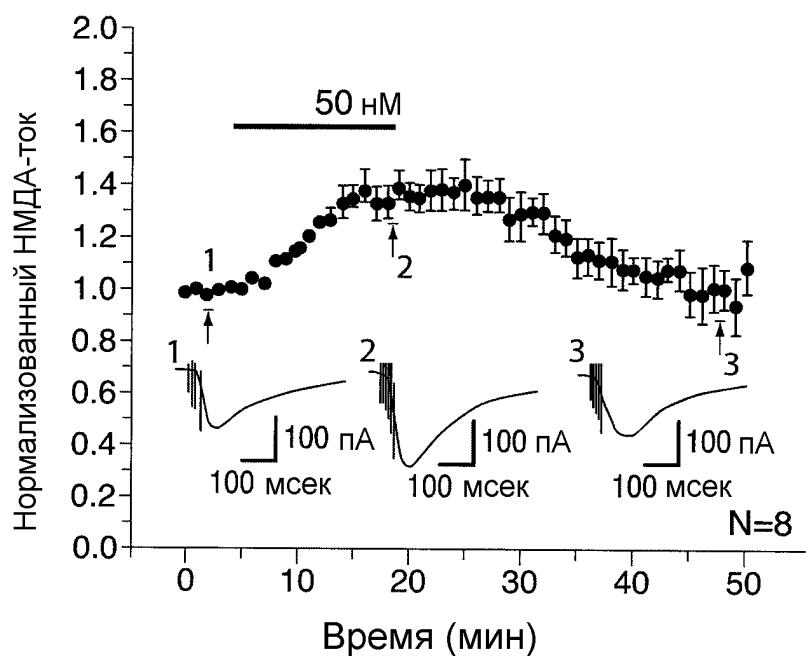
ФИГ.1С



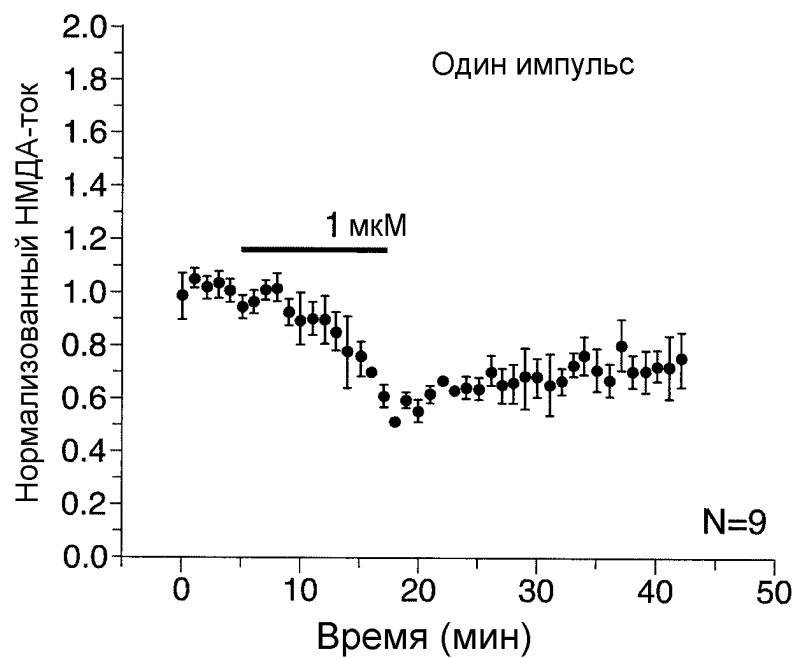
ФИГ.1Д



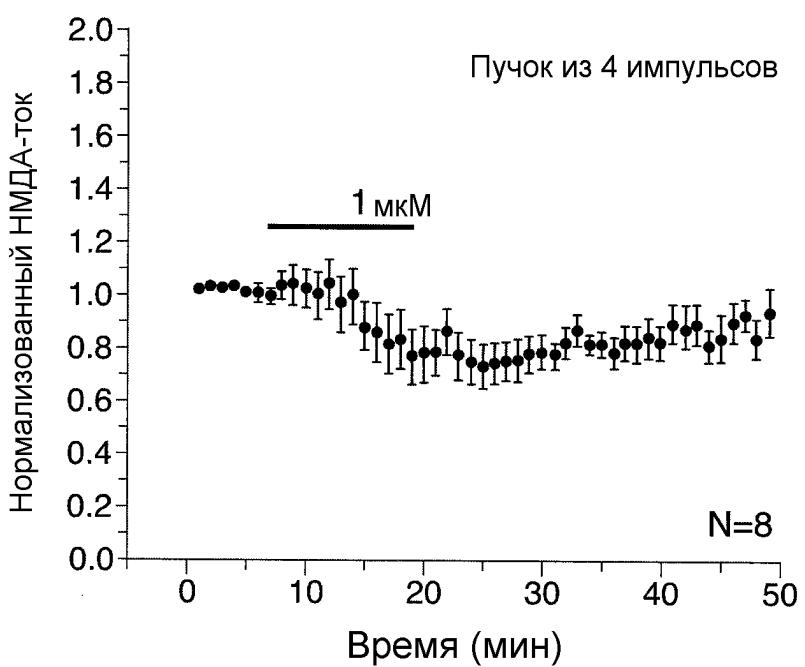
ФИГ.2А



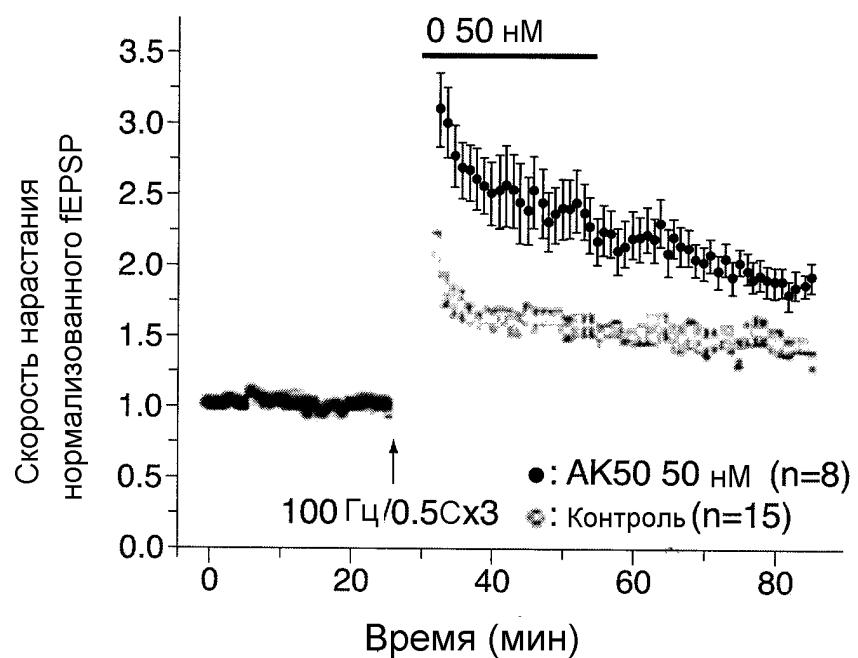
ФИГ.2В



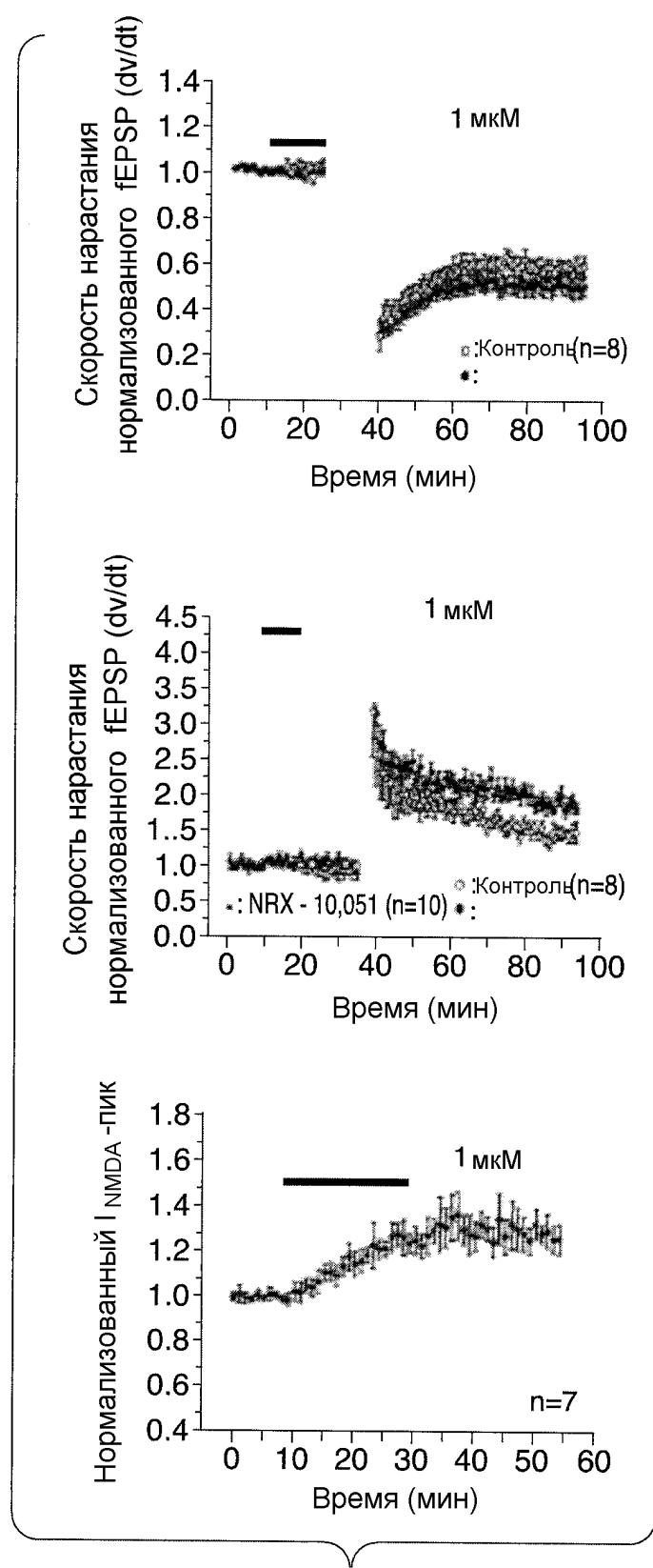
ФИГ.2С

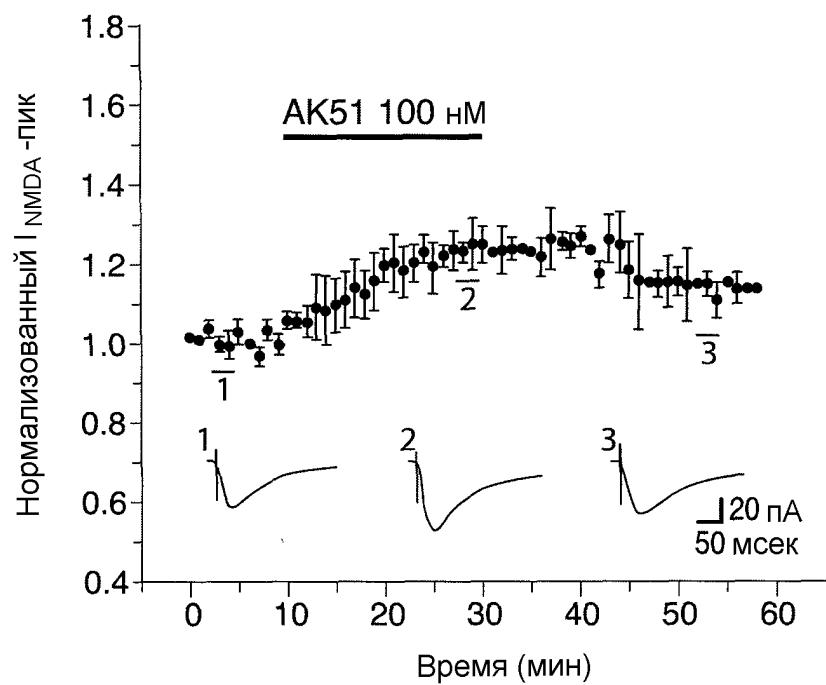


ФИГ.2Д

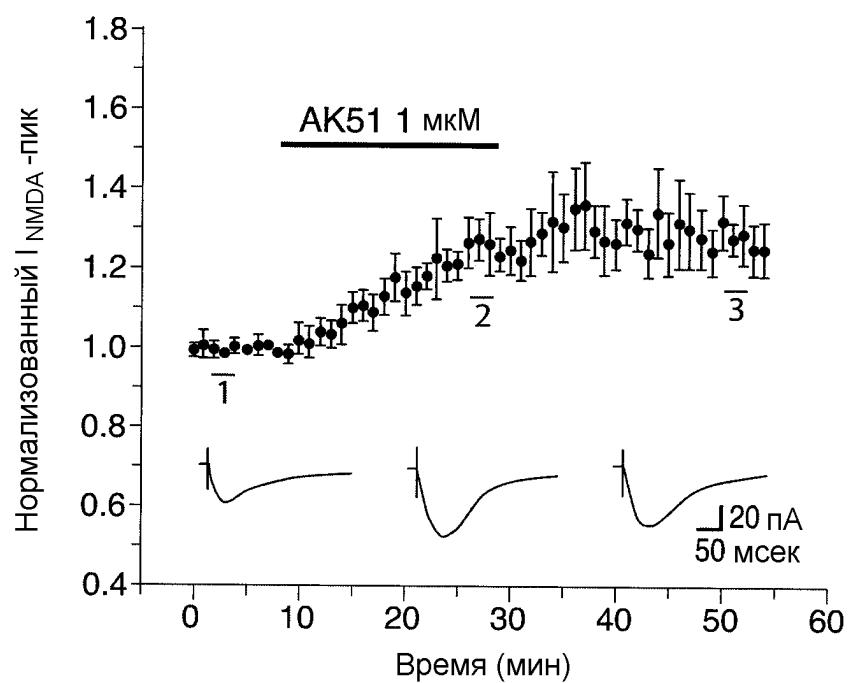


ФИГ.2Е

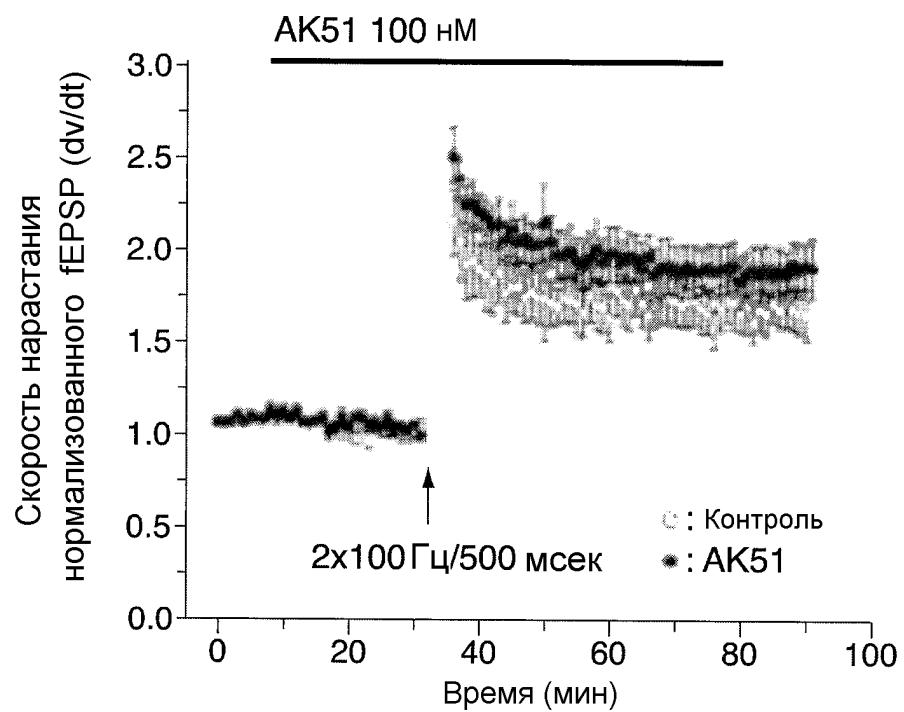




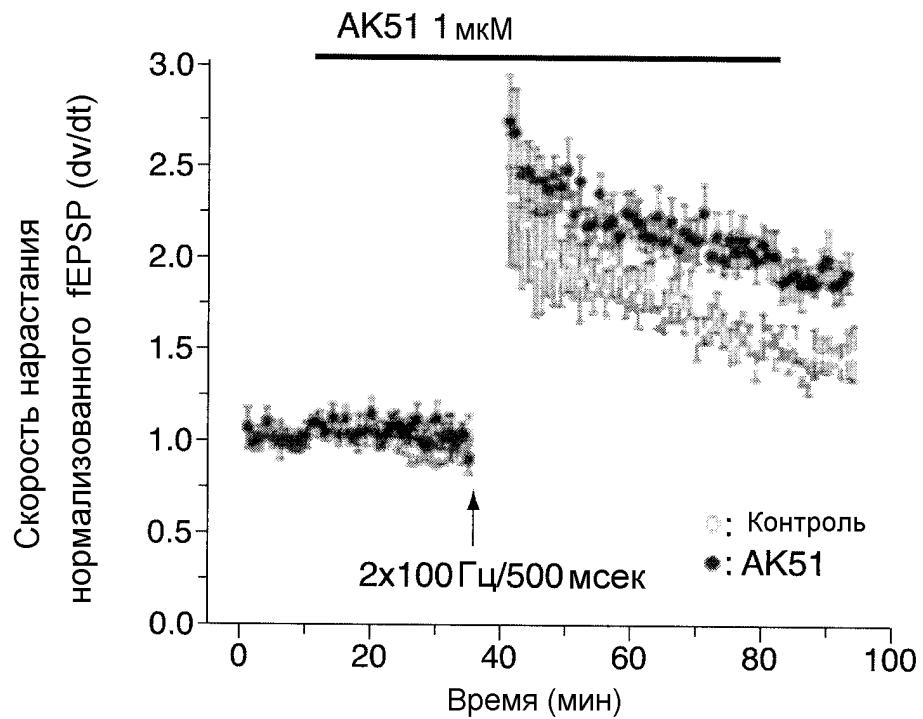
ФИГ.4А



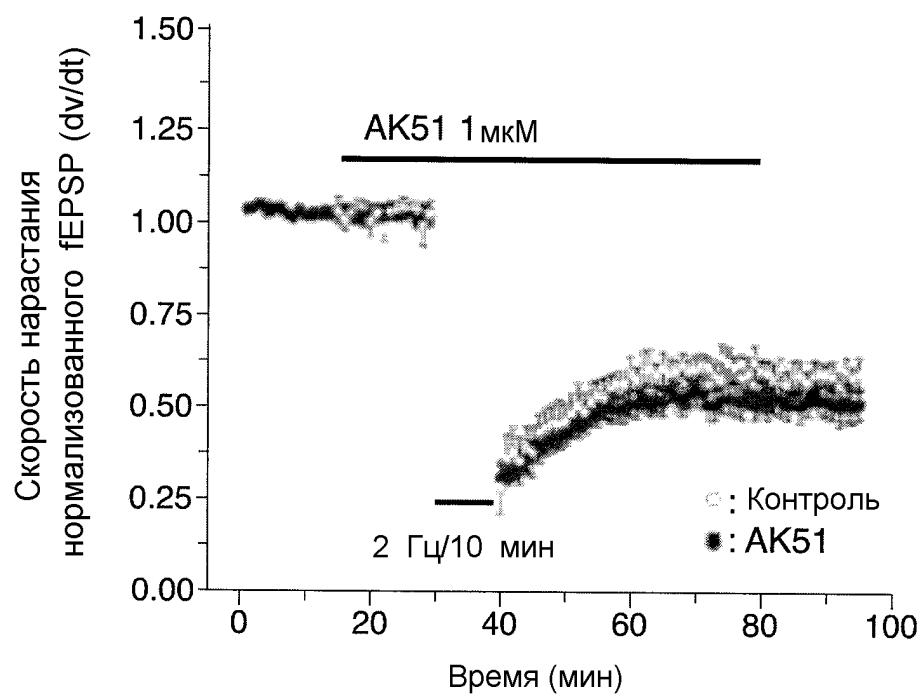
ФИГ.4В



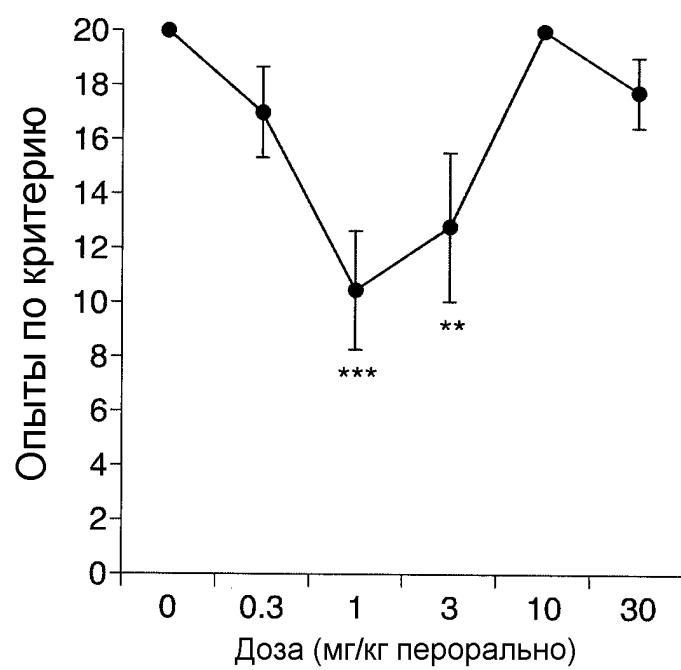
ФИГ.4С



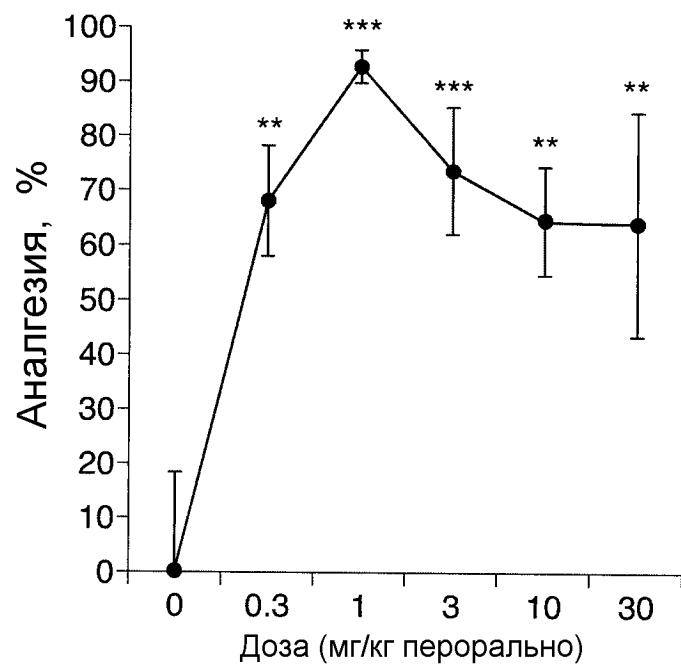
ФИГ.4Д



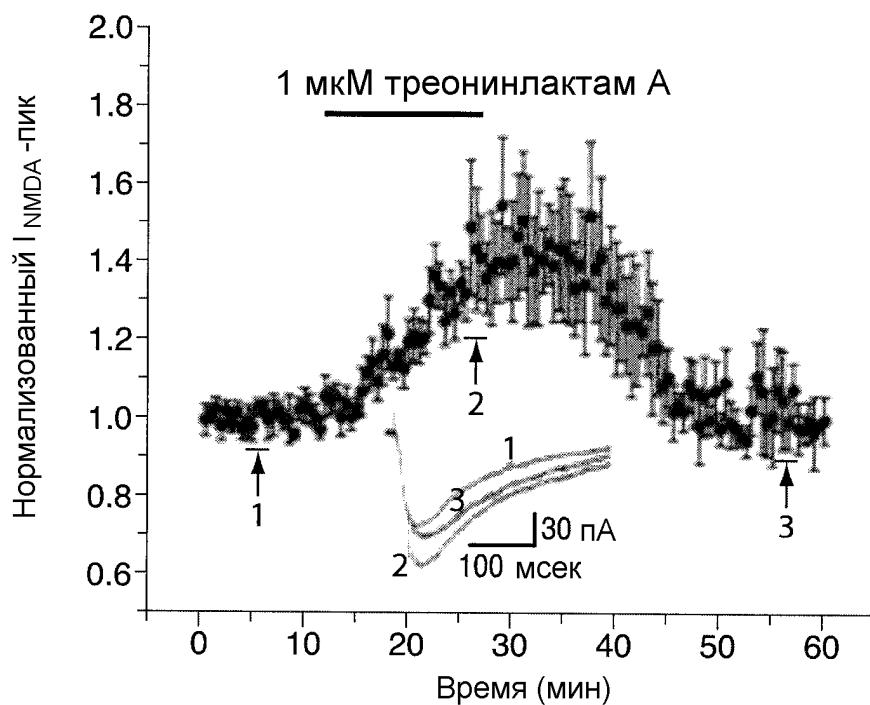
ФИГ.4Е



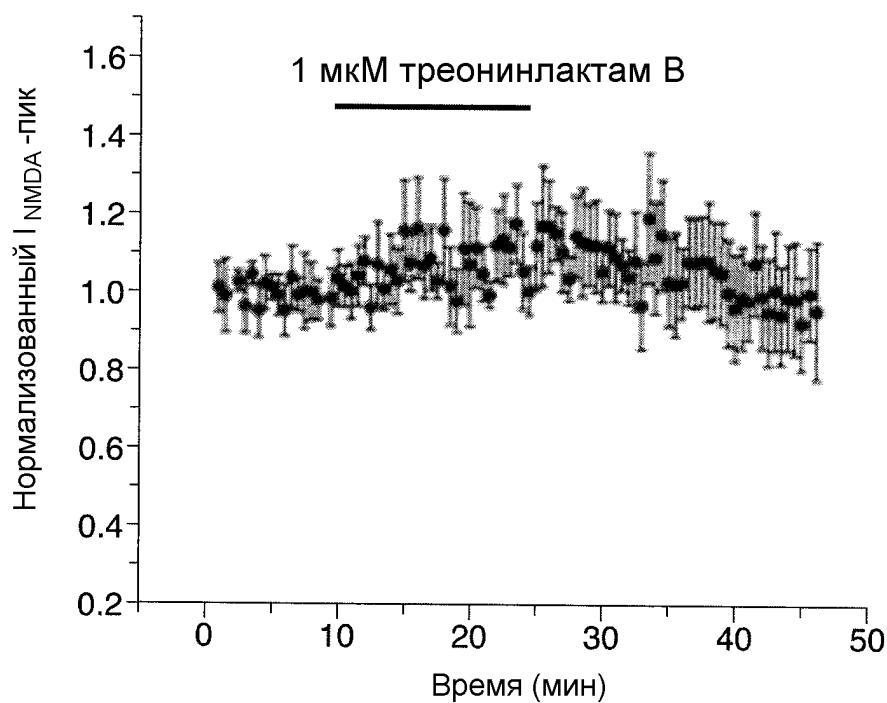
ФИГ.5



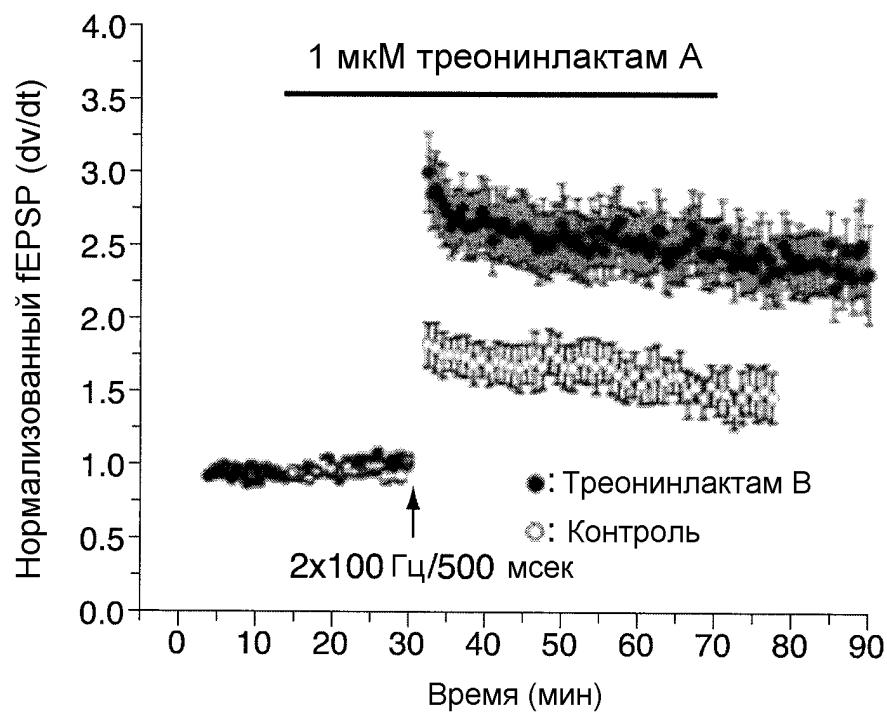
ФИГ.6



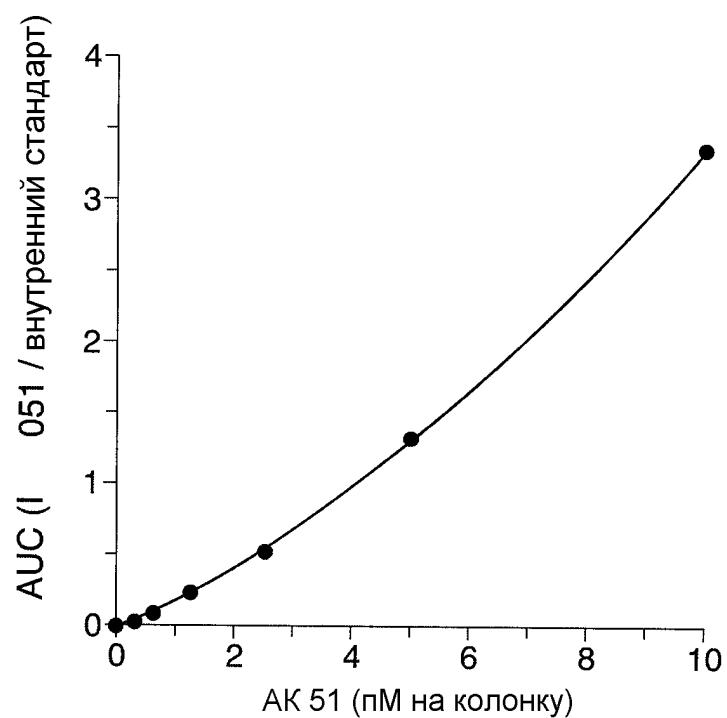
ФИГ.7А



ФИГ.7В



ФИГ.7С



ФИГ.8