

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014111079/15, 27.08.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.08.2011 US 61/527,584

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2015 Бюл. № 27

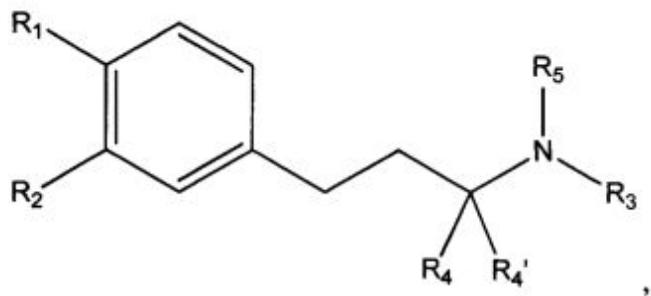
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.03.2014(86) Заявка РСТ:
US 2012/052572 (27.08.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/029057 (28.02.2013)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
ПАТЕНТИКА(71) Заявитель(и):
КОГНИШН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
КАТАЛАНО Сьюзан М. (US),
РИШТОН Гилберт (US),
ИЗЗО Николас Дж. (US)

A

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:

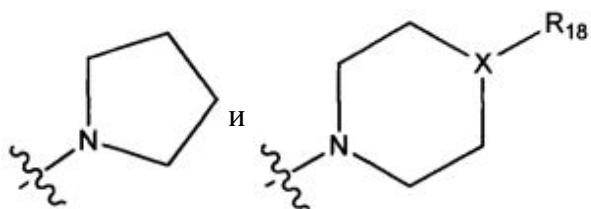


где R₁ и R₂ независимым образом выбраны из H, OH, галогена, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-галогеналкокси, (R₁₆)(R₁₇)N-C₁₋₄алкилен-O-, либо R₁ и R₂ соединены с образованием группы -O-этилен-O-, где

R₁₆ и R₁₇ независимым образом представляют собой C₁₋₄-алкил или бензил, или R₁₆ и R₁₇ совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из

RU 2014 111 079 A

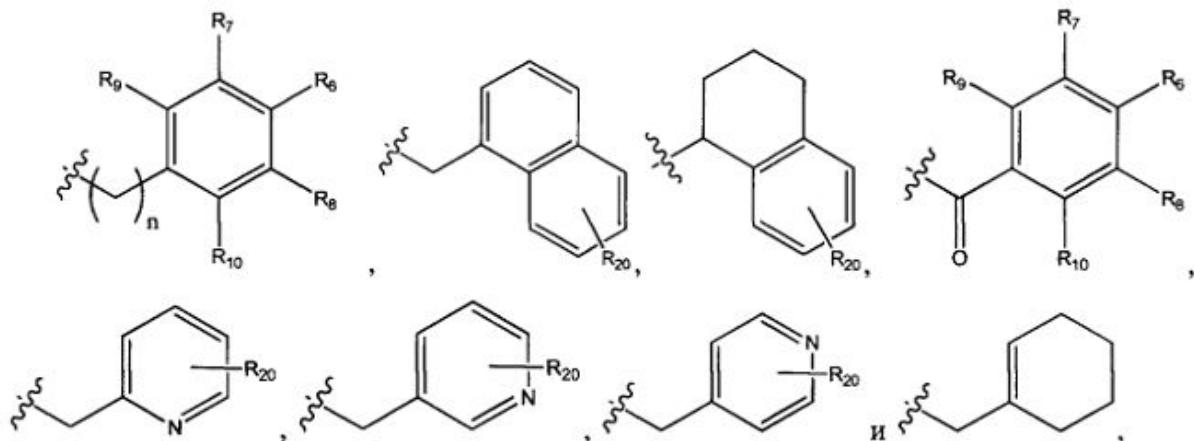
RU 2014 111 079 A



где X представляет собой N или O, и R₁₈ представляет собой H или незамещенный фенил; и

где по меньшей мере один из R₁ и R₂ не является H;

R₃ выбран из



где R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимым образом выбраны из H, галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкила и S(O)₂-C₁₋₆-алкила;

R₂₀ представляет собой H; и

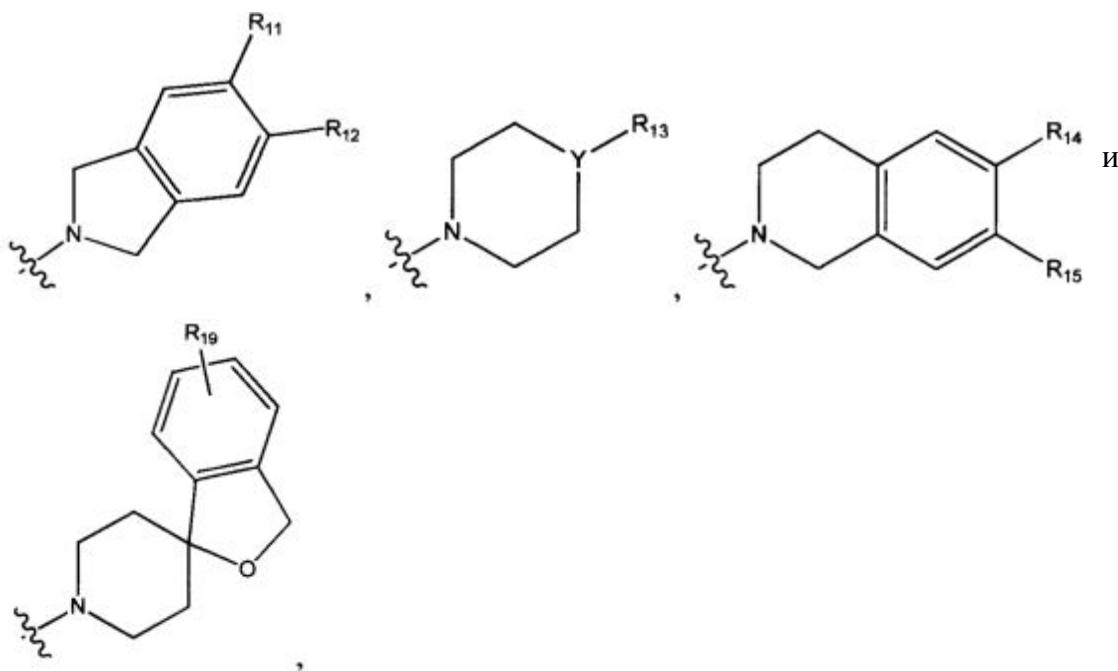
n равно 1-4;

R₄ представляет собой C₁₋₆ алкил;

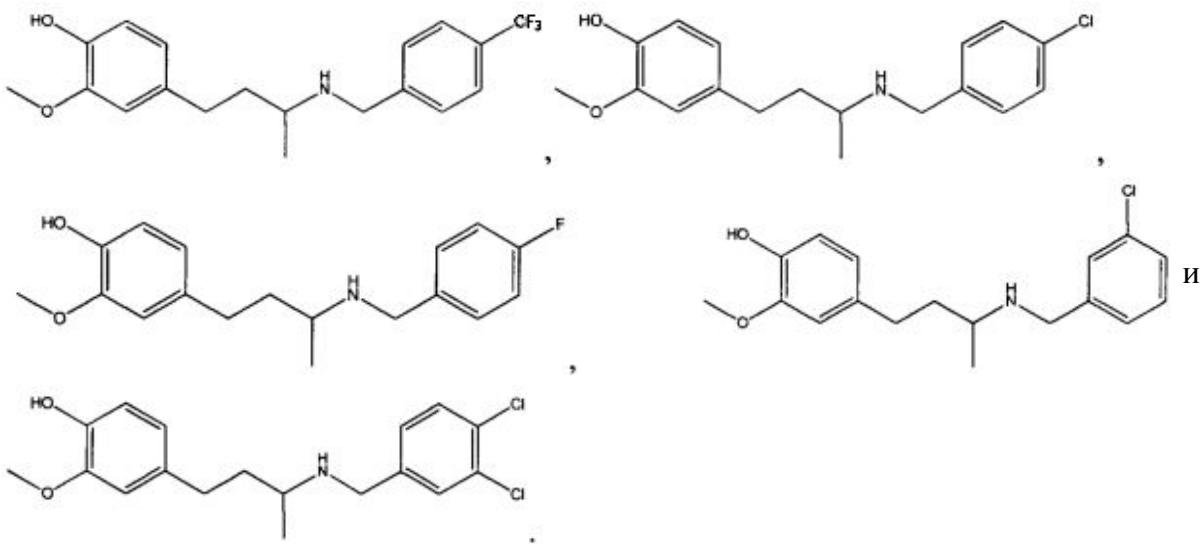
R_{4'} представляет собой H или C₁₋₆-алкил; и

R₅ представляет собой H, C₁₋₆-алкил и C(O)O(C₁₋₄-алкил), C(O)(C₁₋₄-алкил) или C(O)(C₁₋₄-галогеналкил); или

R₃ и R₅ совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из

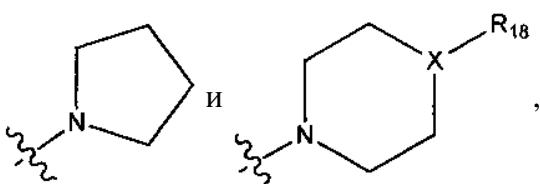


где R₁₁ и R₁₂ независимым образом выбраны из H, галогена и C₁₋₆-галогеналкила, и Y представляет собой CH или N;
 R₁₃ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, незамещенный фенил или фенил, замещенный C₁₋₆-галогеналкилом, или незамещенный бензил;
 R₁₄ и R₁₅ независимым образом выбраны из H и галогена;
 R₁₉ представляет собой H, и его фармацевтически приемлемые соли, при условии исключения следующих рацемических смесей соединений:



2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

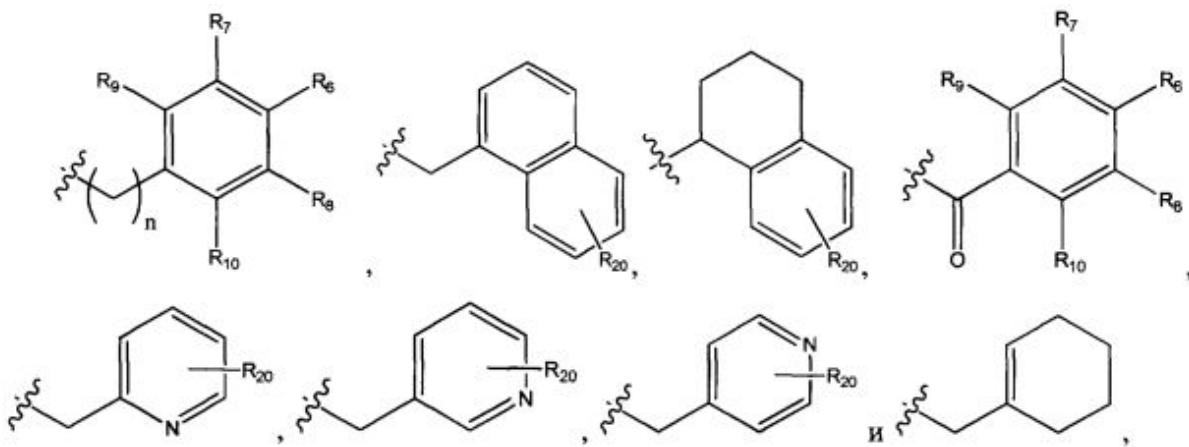
R₁ и R₂ независимым образом выбраны из H, OH, галогена, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-галогеналкокси, (R₁₆)(R₁₇)N-C₁₋₄алкилен-O-, либо R₁ и R₂ соединены с образованием группы -O-этилен-O-, где R₁₆ и R₁₇ независимым образом представляют собой C₁₋₄алкил или бензил, или R₁₆ и R₁₇ совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из



где X представляет собой N или O, и R₁₈ отсутствует или представляет собой H или незамещенный фенил; и

где по меньшей мере один из R₁ и R₂ не является H;

R₃ выбран из



где R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимым образом выбраны из H, галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкила и S(O)₂-C₁₋₆-алкила;

R₂₀ представляет собой H; и

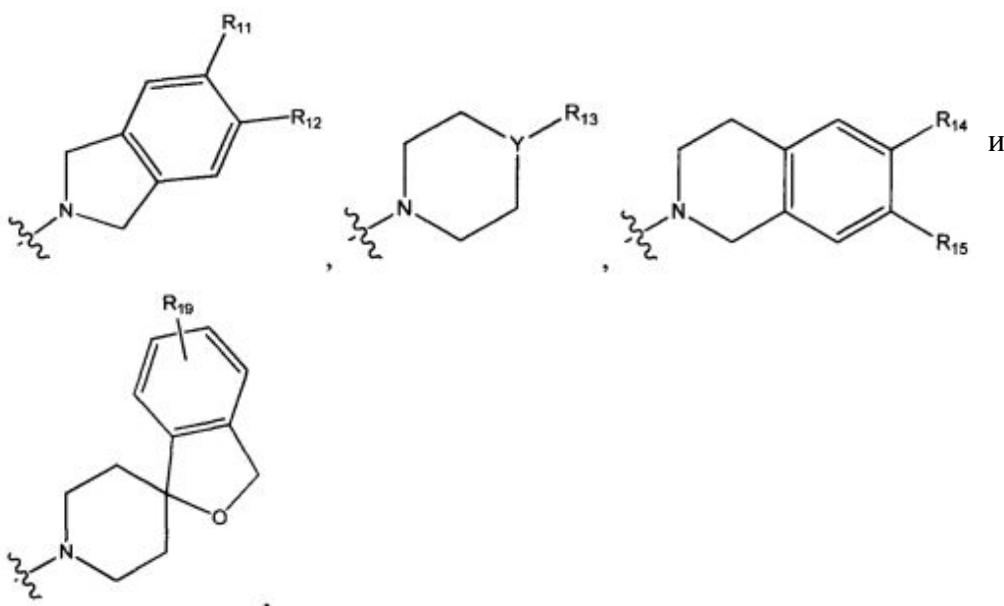
n равно 1-4;

R₄ представляет собой C₁₋₄-алкил;

R_{4'} представляет собой H или C₁₋₆-алкил; и

R₅ представляет собой H, C₁₋₆-алкил и C(O)O(C₁₋₄-алкил), C(O)(C₁₋₄-алкил) или C(O)(C₁₋₄-галогеналкил); или

R₃ и R₅ совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из



где R₁₁ и R₁₂ независимым образом выбраны из H, галогена и C₁₋₆-галогеналкила, и Y представляет собой CH или N;

R₁₃ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, незамещенный фенил или фенил, замещенный C₁₋₆-галогеналкилом, или незамещенный бензил;

R₁₄ и R₁₅ независимым образом выбраны из H и галогена; и

R₁₉ представляет собой H,

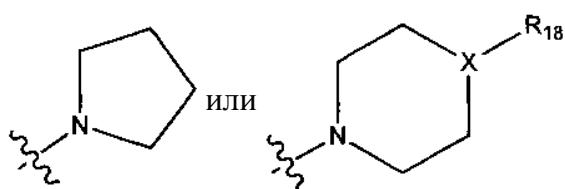
и его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

R₁ выбран из OH, OMe, F, Cl, CF₃, (R₁₆)(R₁₇)N-этилен-O-, где

каждый из R₁₆ и R₁₇ представляет собой метил, изопропил, н-бутил или бензил, или

R_{16} и R_{17} совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из

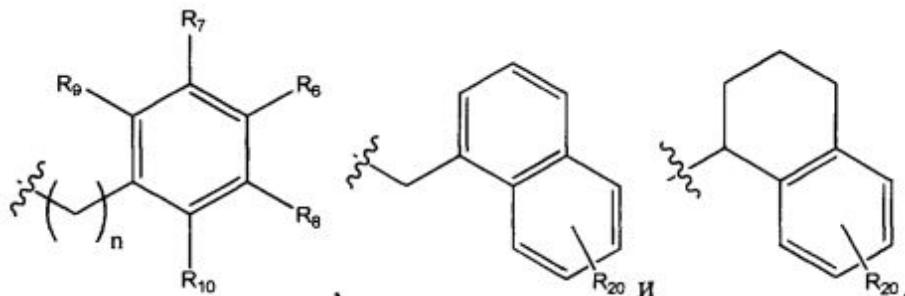


где X представляет собой N или O, и R_{18} отсутствует или представляет собой незамещенный фенил; и

R_2 представляет собой H, Cl, F, CF_3 , OMe, OCF_3 или

R_1 и R_2 соединены с образованием группы -O-этилен-O-

R_3 выбран из



где R_6 представляет собой H, F, Cl, Me, изопропил, трет-бутил, OMe, CF_3 или $S(O)_2Me$,

R_7 и R_8 независимым образом представляют собой H, OMe, F, Cl, или CF_3 ,

R_9 и R_{10} независимым образом выбраны из H, OMe, F и Cl,

R_{20} представляет собой H; и

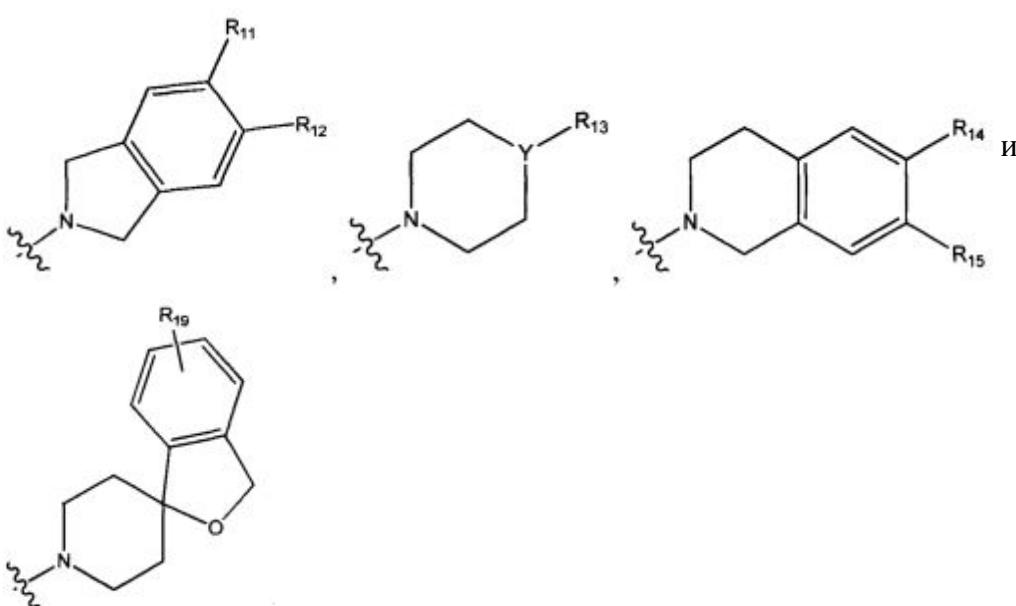
n равно 1;

R_4 представляет собой Me;

R_4' представляет собой H или Me; и

R_5 представляет собой H; или

R_3 и R_5 совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из



где R_{11} и R_{12} независимым образом выбраны из H, Cl и CF_3 , и

Y представляет собой CH или N;

R_{13} представляет собой H, Me, циклогексил, незамещенный фенил или фенил, замещенный CF_3 , или незамещенный бензил;

R_{14} и R_{15} независимым образом выбраны из H и Cl; и

R_{19} представляет собой H, и

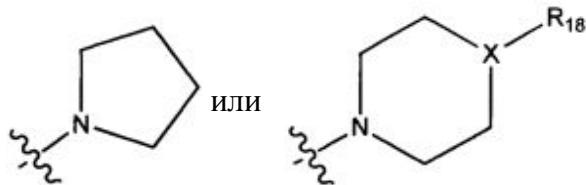
его фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

R_1 выбран из OH, OMe, F, Cl, CF_3 , $(R_{16})(R_{17})N$ -этилен-O-, где

каждый из R_{16} и R_{17} представляет собой метил, изопропил, н-бутил или бензил, или

R_{16} и R_{17} совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из

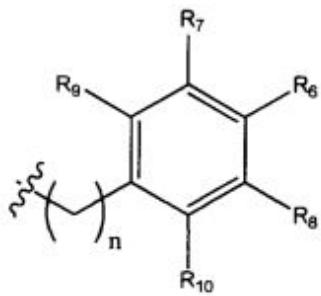


где X представляет собой N или O, и R_{18} отсутствует или представляет собой незамещенный фенил; и

R_2 представляет собой H, Cl, F, CF_3 , OMe, OCF_3 , или

R_1 и R_2 соединены с образованием группы -O-этилен-O-

R_3 выбран из



где R_6 представляет собой H, F, Cl, Me, изопропил, трет-бутил, OMe, CF_3 или $S(O)_2Me$,

R_7 и R_8 независимым образом представляют собой H, OMe, F, Cl, или CF_3 ,

R_9 и R_{10} независимым образом выбраны из H, OMe, F и Cl, и

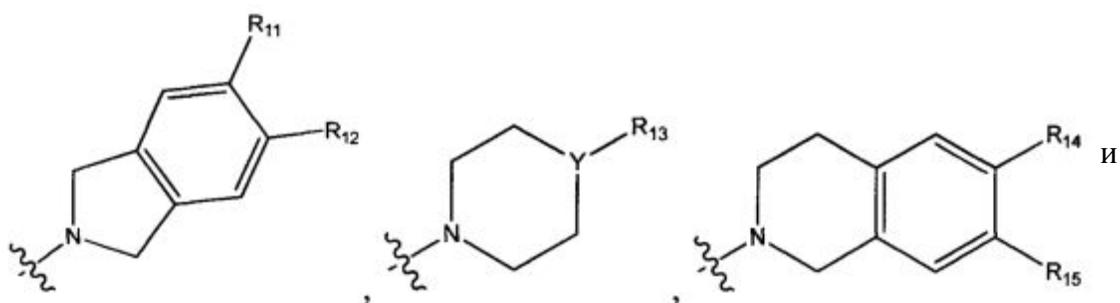
n равно 1;

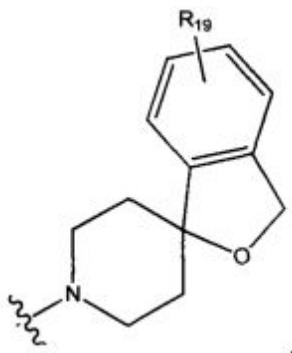
R_4 представляет собой Me;

$R_{4'}$ представляет собой H; и

R_5 представляет собой H; или

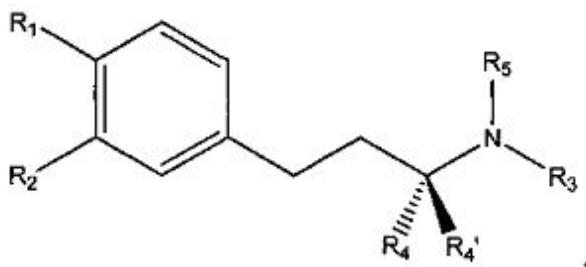
R_3 и R_5 совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из





где R_{11} и R_{12} независимым образом выбраны из H, Cl и CF_3 , и
 Y представляет собой CH или N;
 R_{13} представляет собой H, Me, циклогексил, незамещенный фенил или фенил, замещенный CF_3 , или незамещенный бензил;
 R_{14} и R_{15} независимым образом выбраны из H и Cl; и
 R_{19} представляет собой H, и
его фармацевтически приемлемые соли.

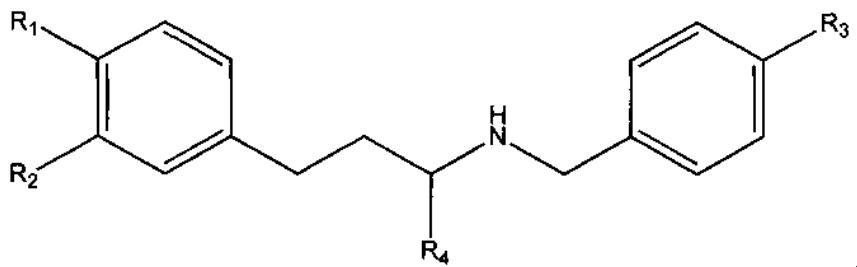
5. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы Ia:



Ia

где $R_{4'}$ представляет собой H, а остальные группы соответствуют определению, приведенному в п. 1, и его фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение формулы IIa:



IIa

где R_1 = галоген, C_{1-6} -галогеналкил или OH;

R_2 = H, галоген или C_{1-6} -галогеналкил, либо R_1 и R_2 соединены с образованием группы -O-этилен-O-;

R_3 = C_{1-6} -галогеналкил; и

R_4 = C_{1-6} -алкил, или его фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что:

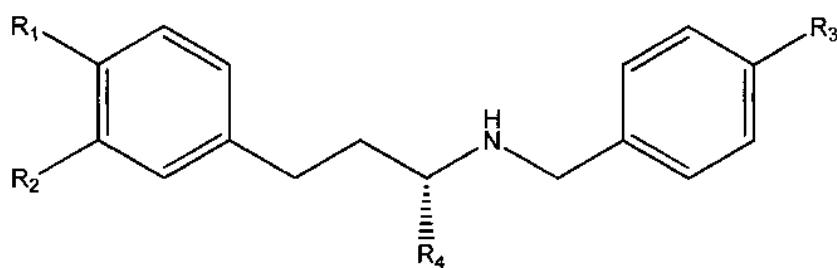
R_1 = Cl, F, CF_3 или OH;

R_2 = H, Cl, F, CF_3 , либо R_1 и R_2 соединены с образованием группы -O-этилен-O-;

$R_3 = CF_3$; и

R_4 = метил, и его фармацевтически приемлемые соли.

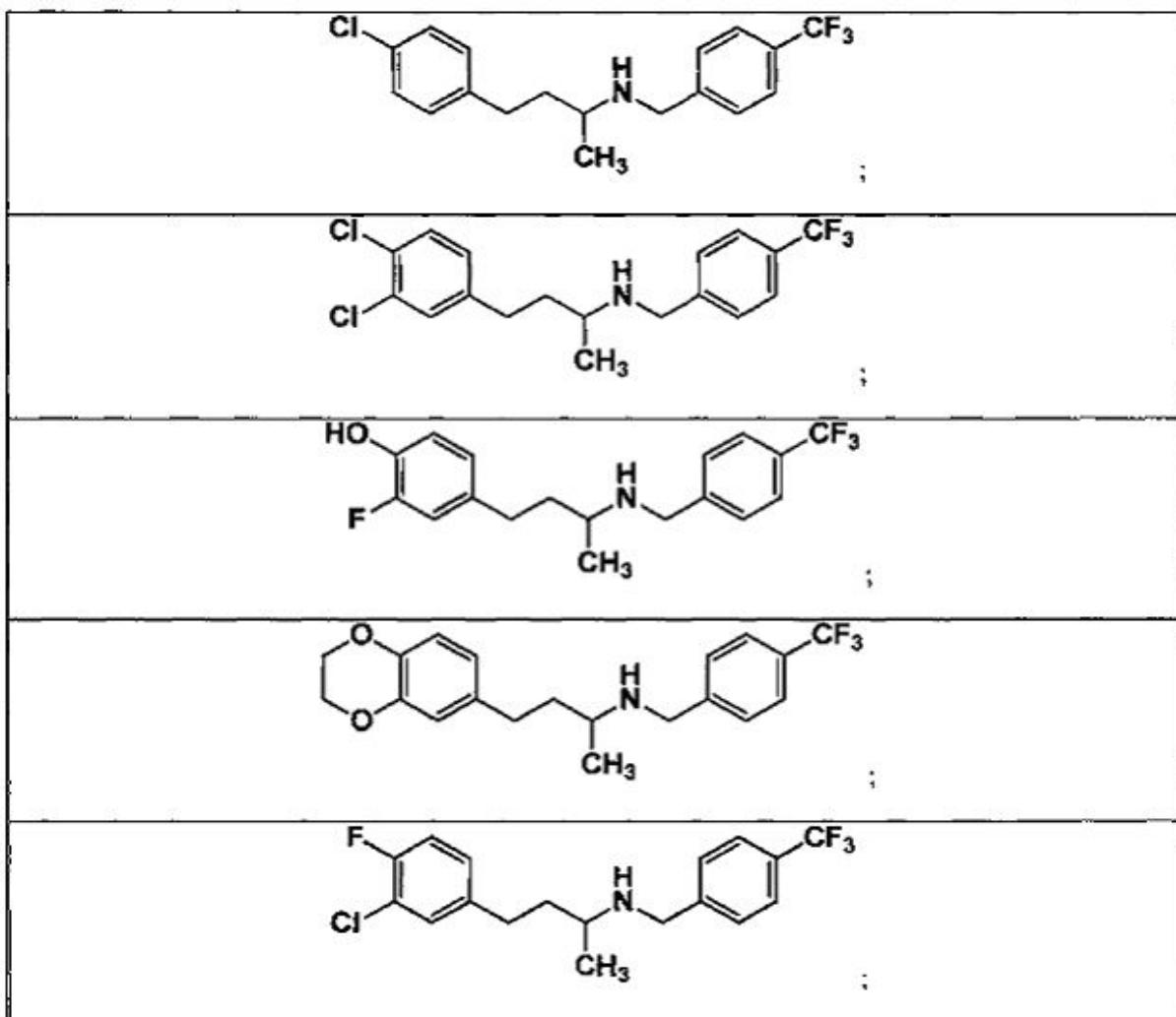
8. Соединение по п. 6, представляющее собой соединение формулы IIb:



IIb

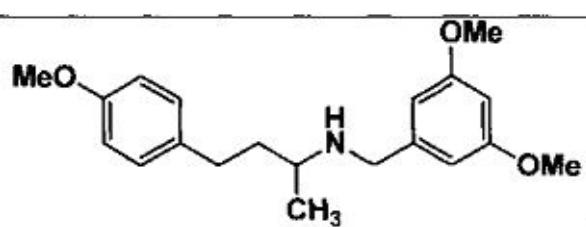
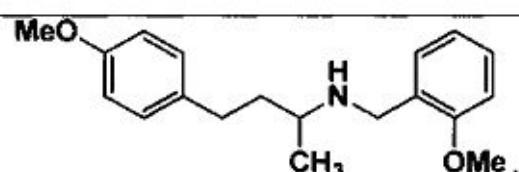
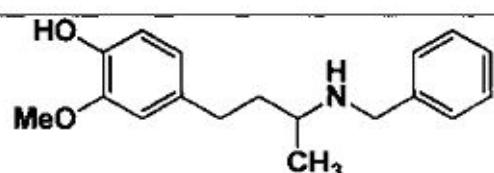
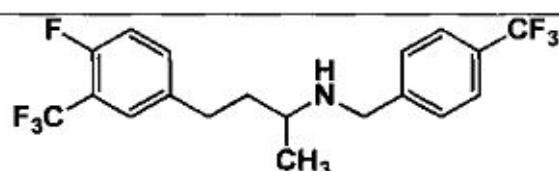
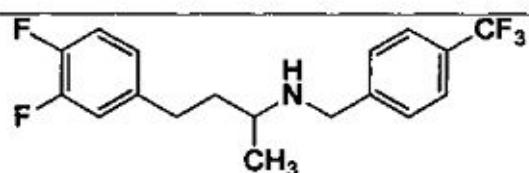
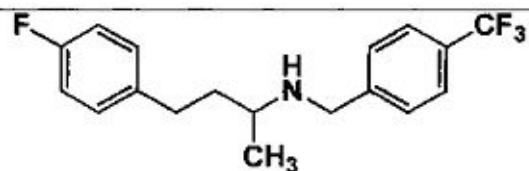
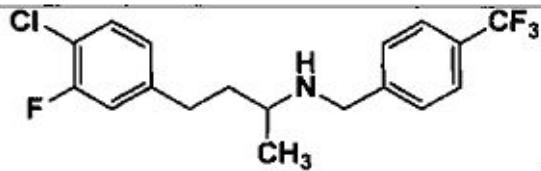
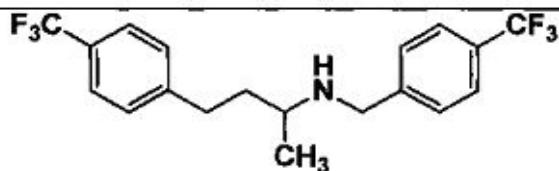
где R_1 - R_4 соответствуют определению, приведенному в п. 6, и его фармацевтически приемлемые соли.

9. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A

R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A

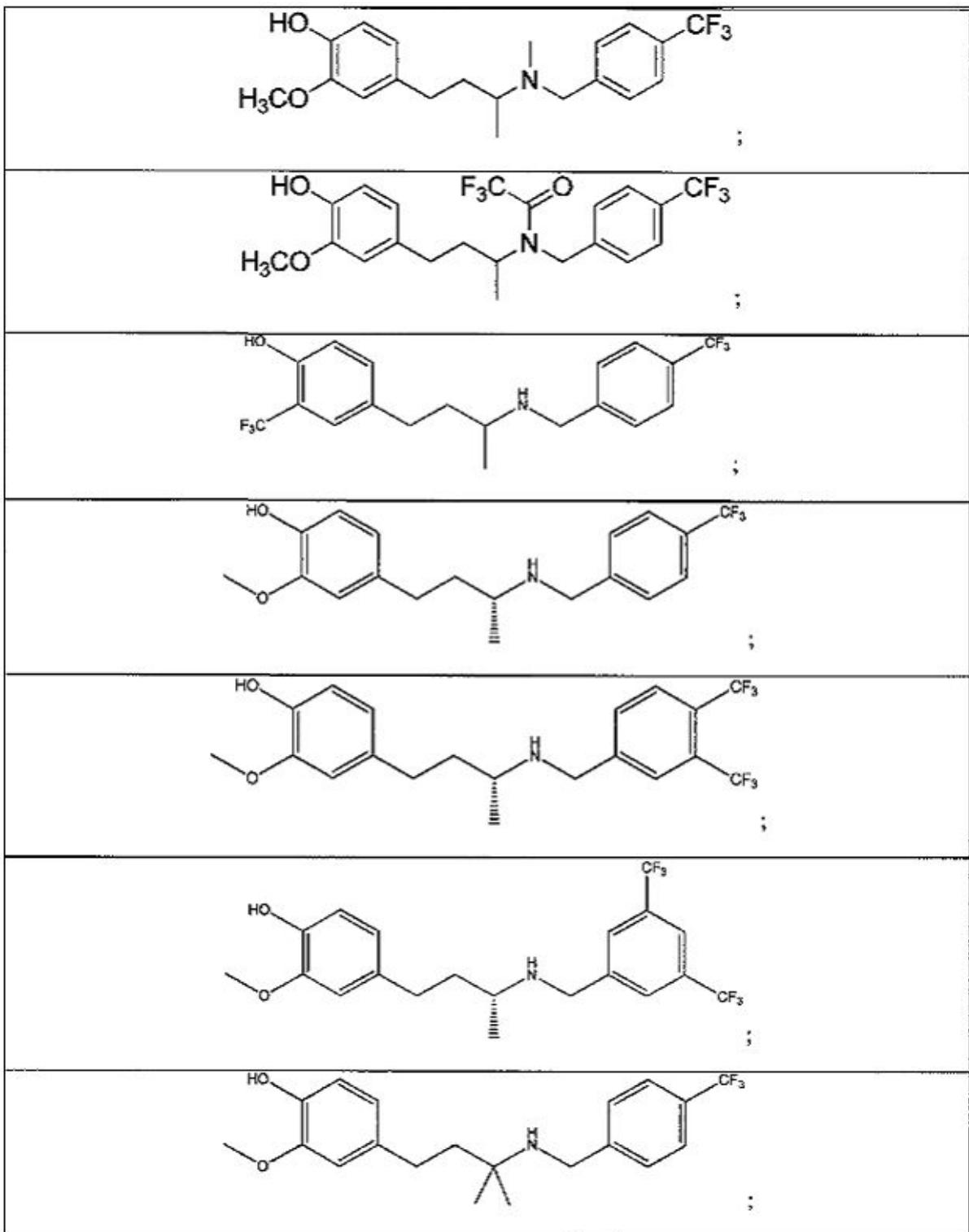


R U 2014111079 A

<chem>CC(CN(CCc1ccc(O)cc1)Cc2ccc(Cl)cc2)c3ccc(Cl)cc3</chem> ;
<chem>CC(CN(CCc1ccc([OMe]1)cc1)Cc2ccc(Cl)cc2)c3ccc(Cl)cc3</chem> ;
<chem>CC(CN(CCc1ccc([OMe]1)cc1)Cc2ccc(Cl)cc2)c3ccc(Cl)cc3</chem> ;
<chem>CC(CN(CCc1ccc([OMe]1)cc1)Cc2ccc(Cl)cc2)N(C)CCO</chem> ;
<chem>CC(CN(CCc1ccc([OMe]1)cc1)Cc2ccc(Cl)cc2)N(C)C(C)(C)OC(=O)N(C(C)(C)C)Cc3ccc(Cl)cc3</chem> ;
<chem>CC(CN(CCc1ccc([OMe]1)cc1)Cc2ccc(Cl)cc2)N(C)C(C)(C)OC(=O)N(C(C)(C)C)Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem> ;

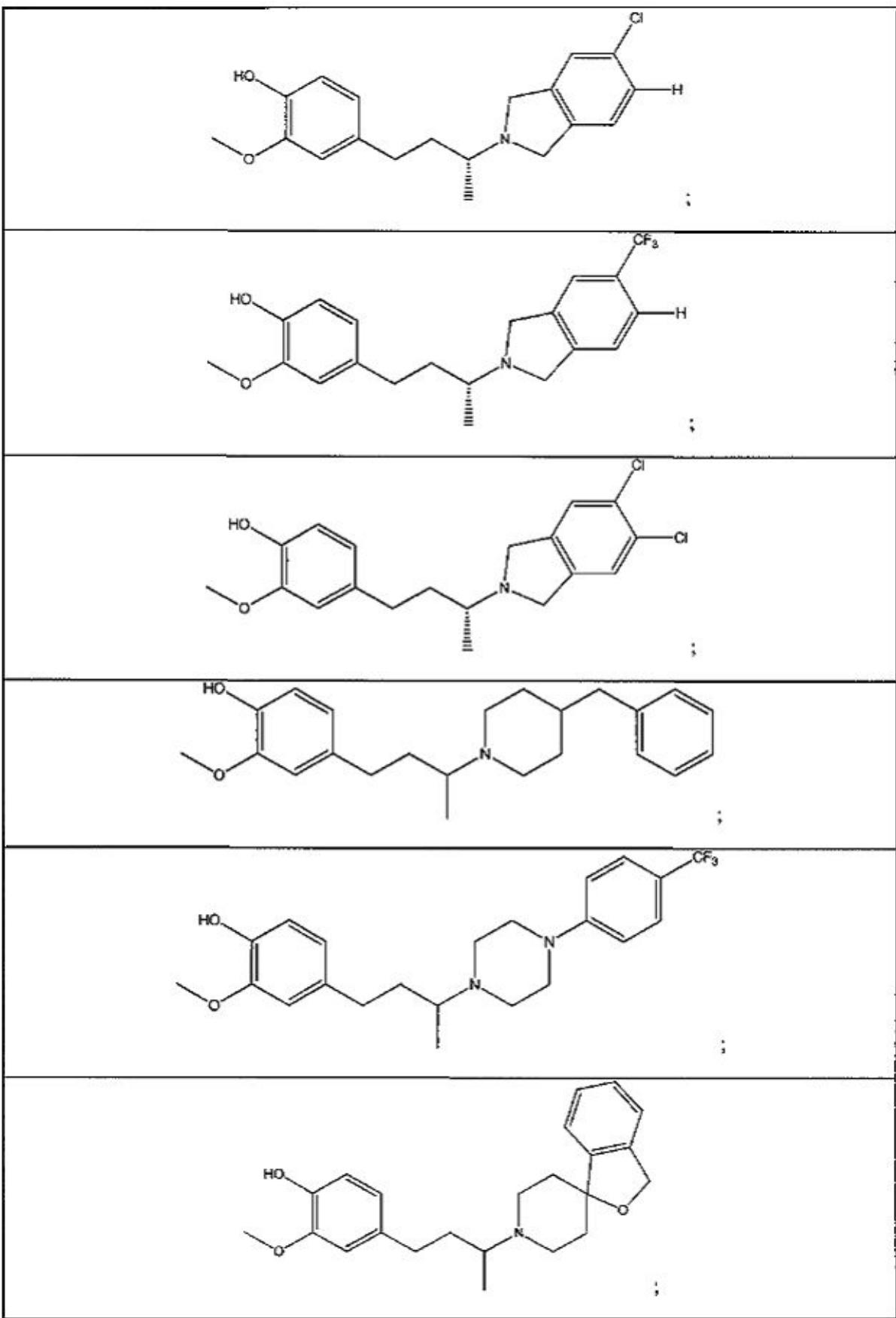
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A

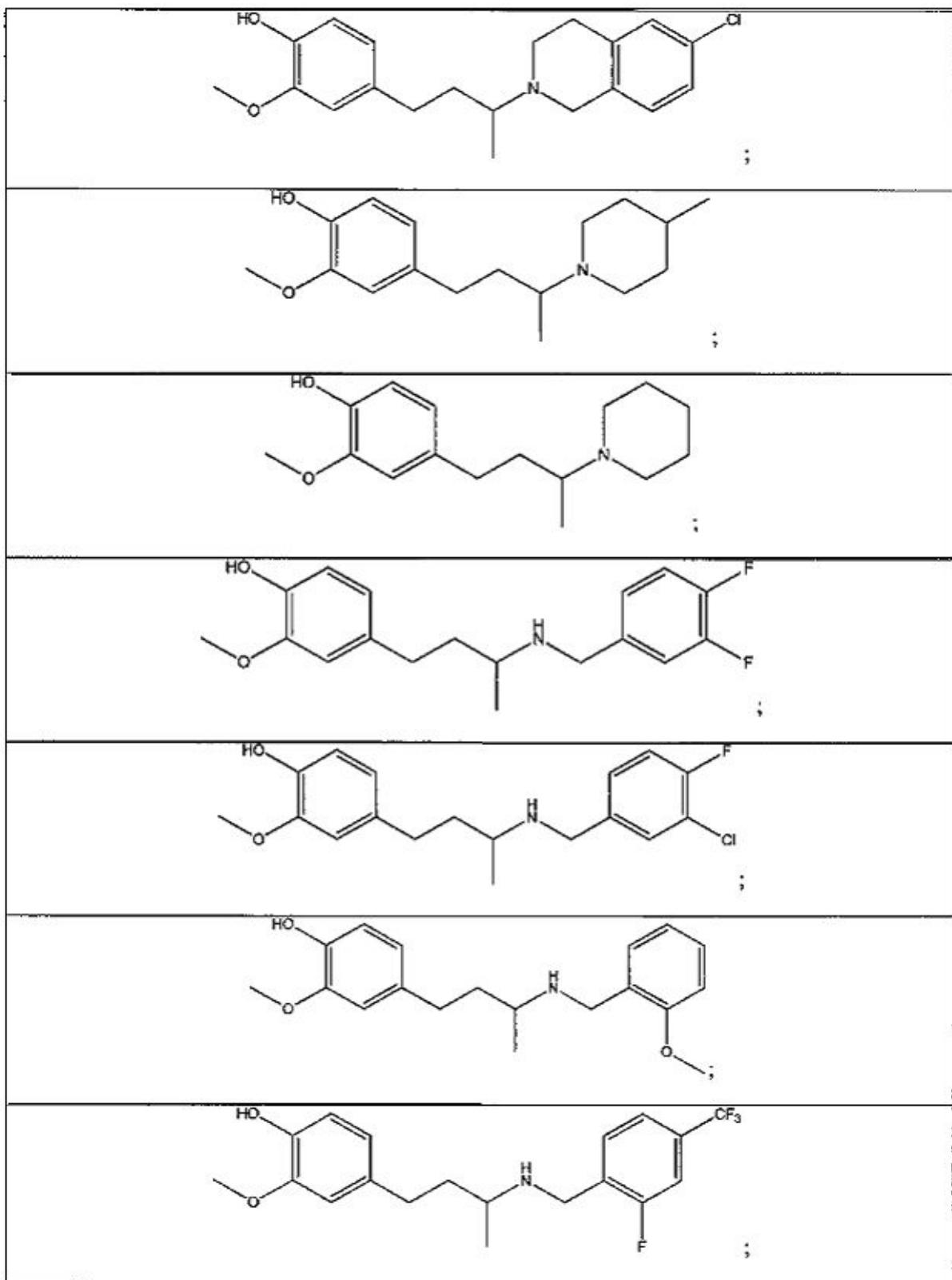


R U 2014111079 A

R U 2014111079 A

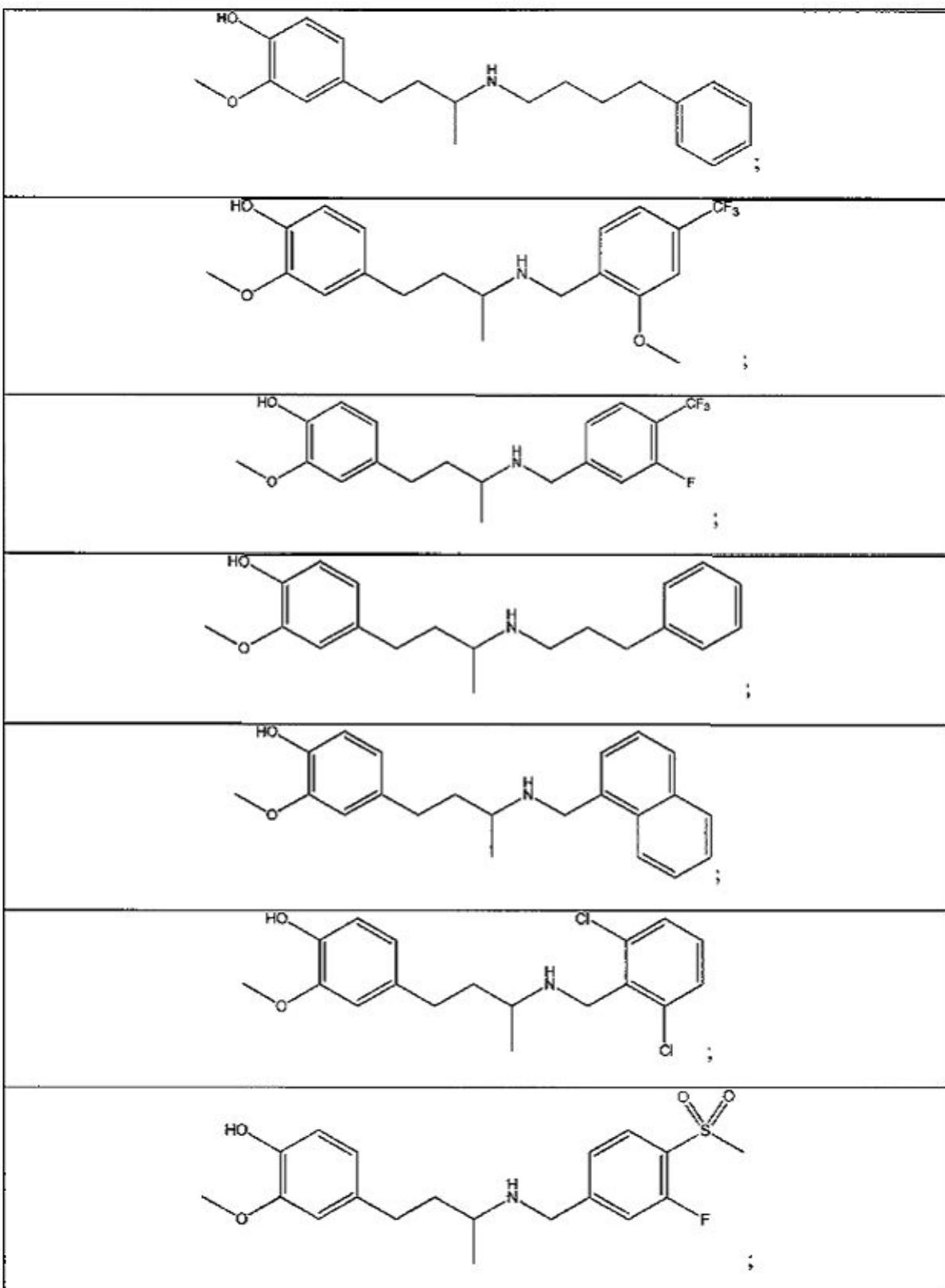


R U 2014111079 A



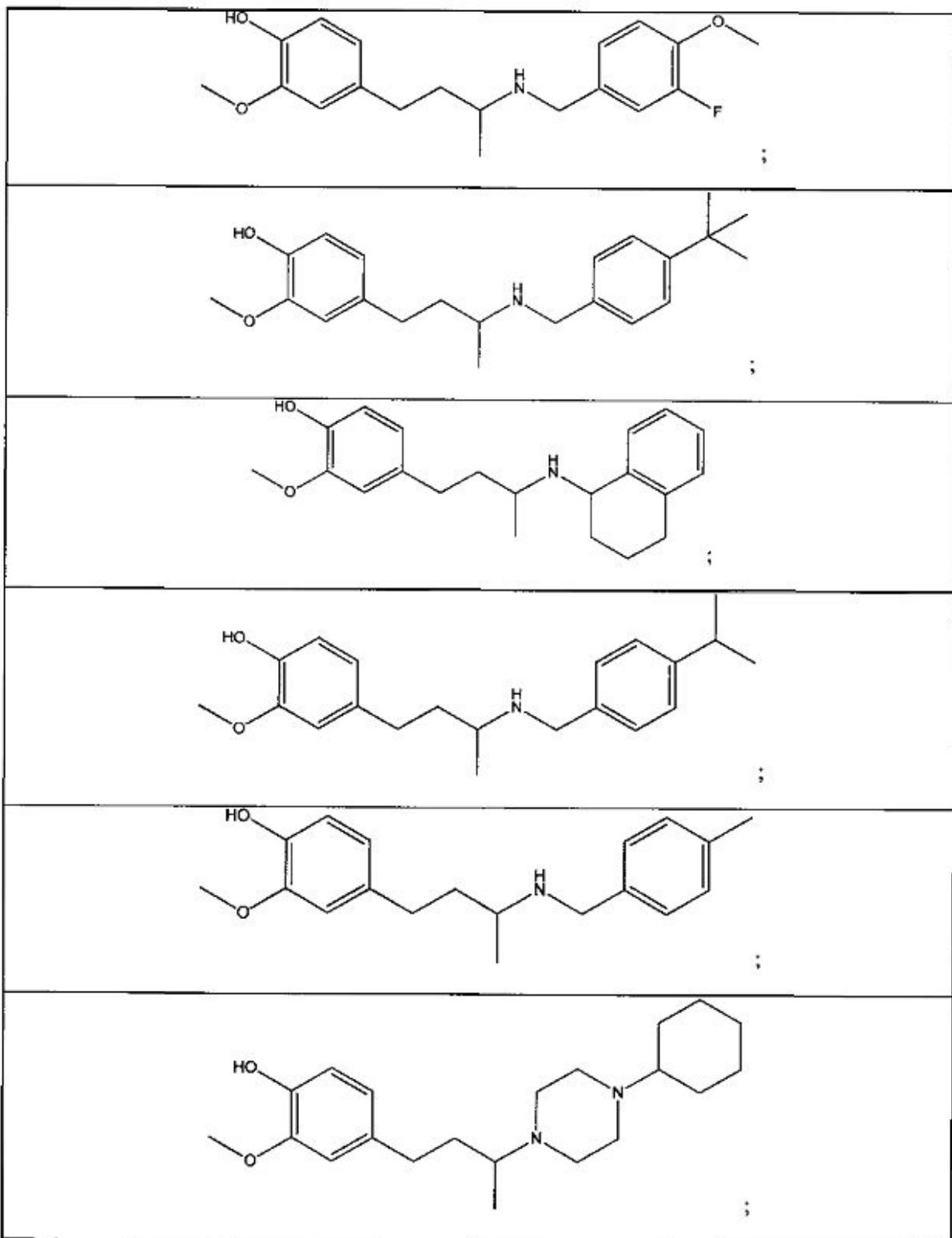
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A



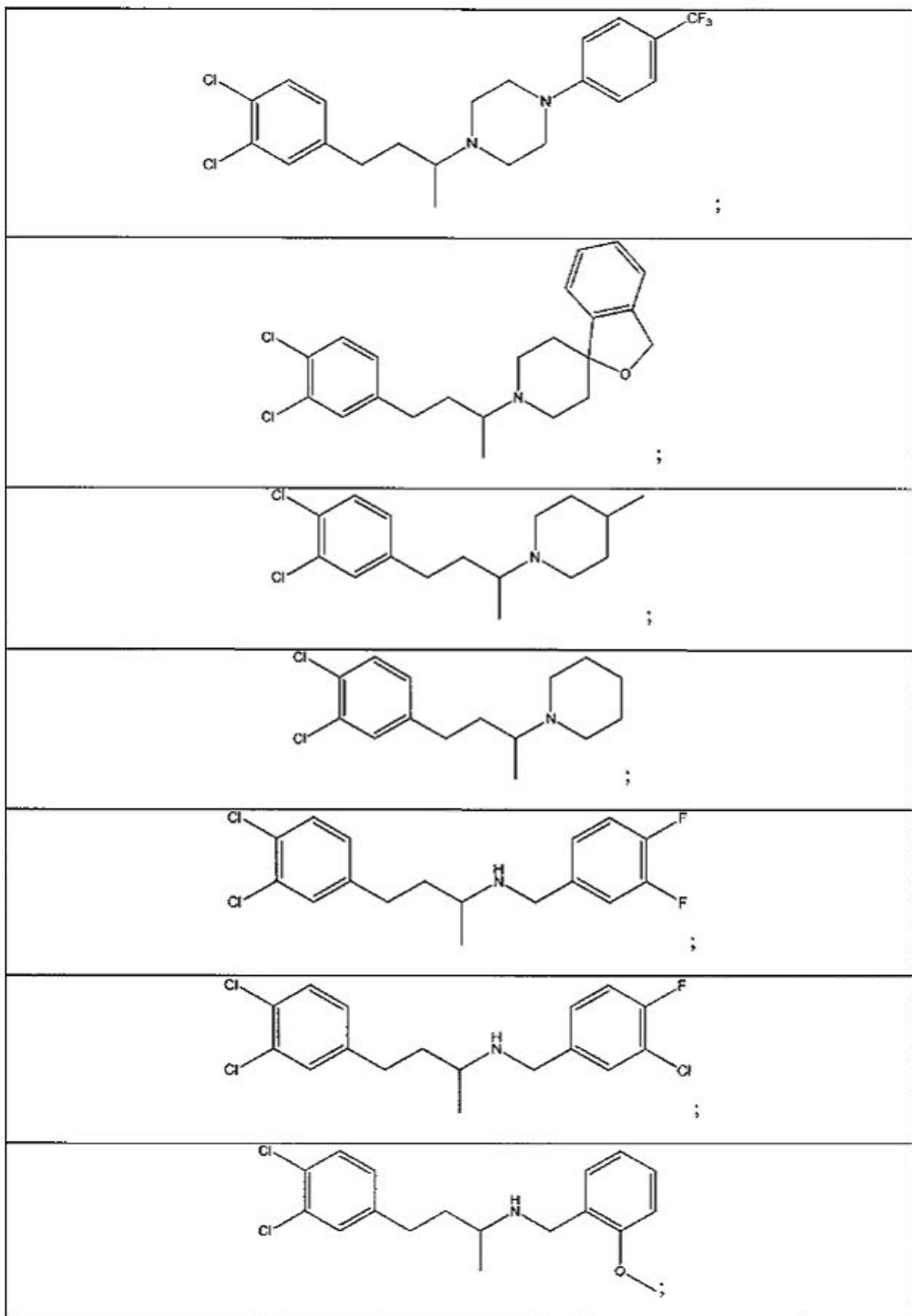
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A



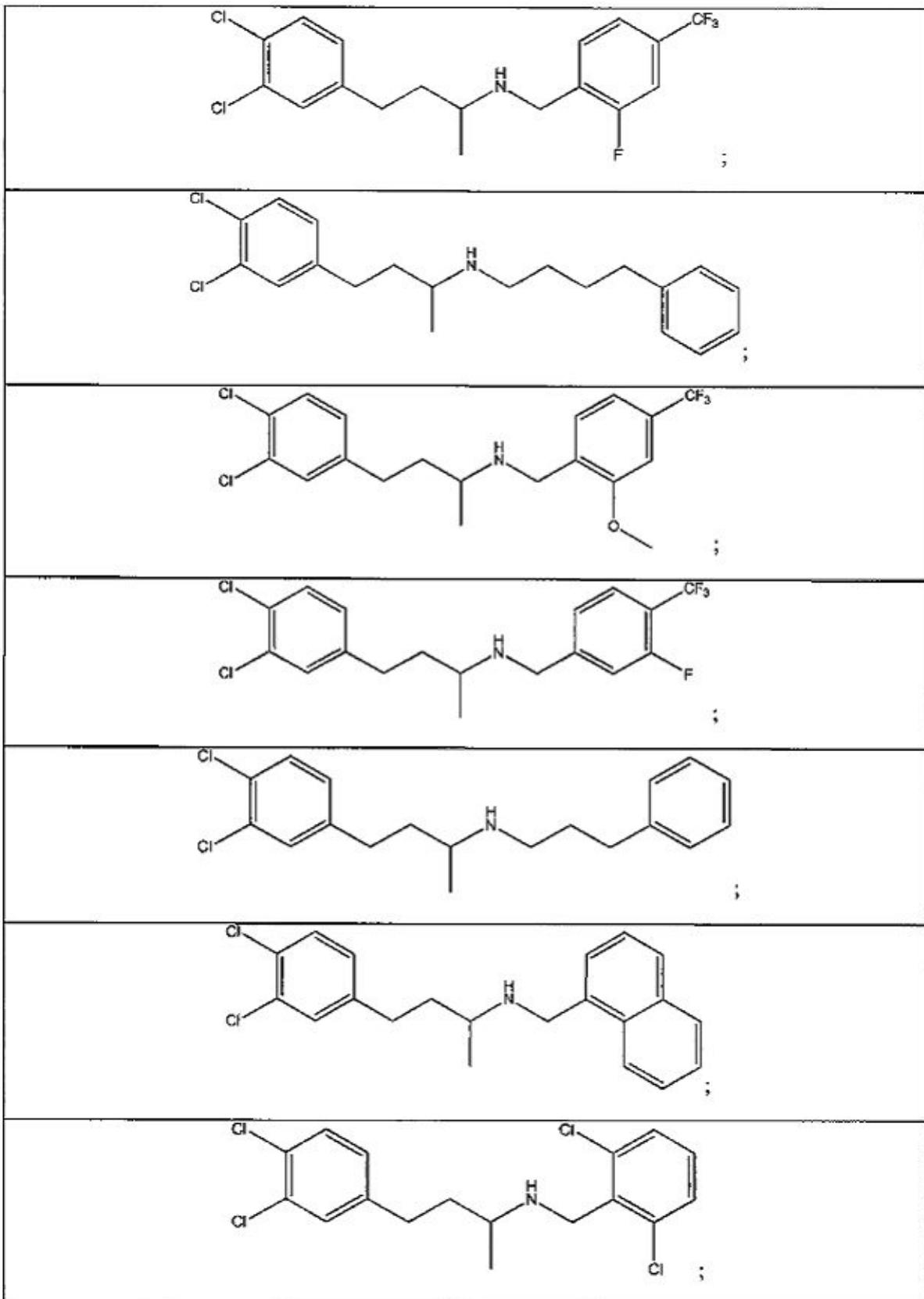
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A



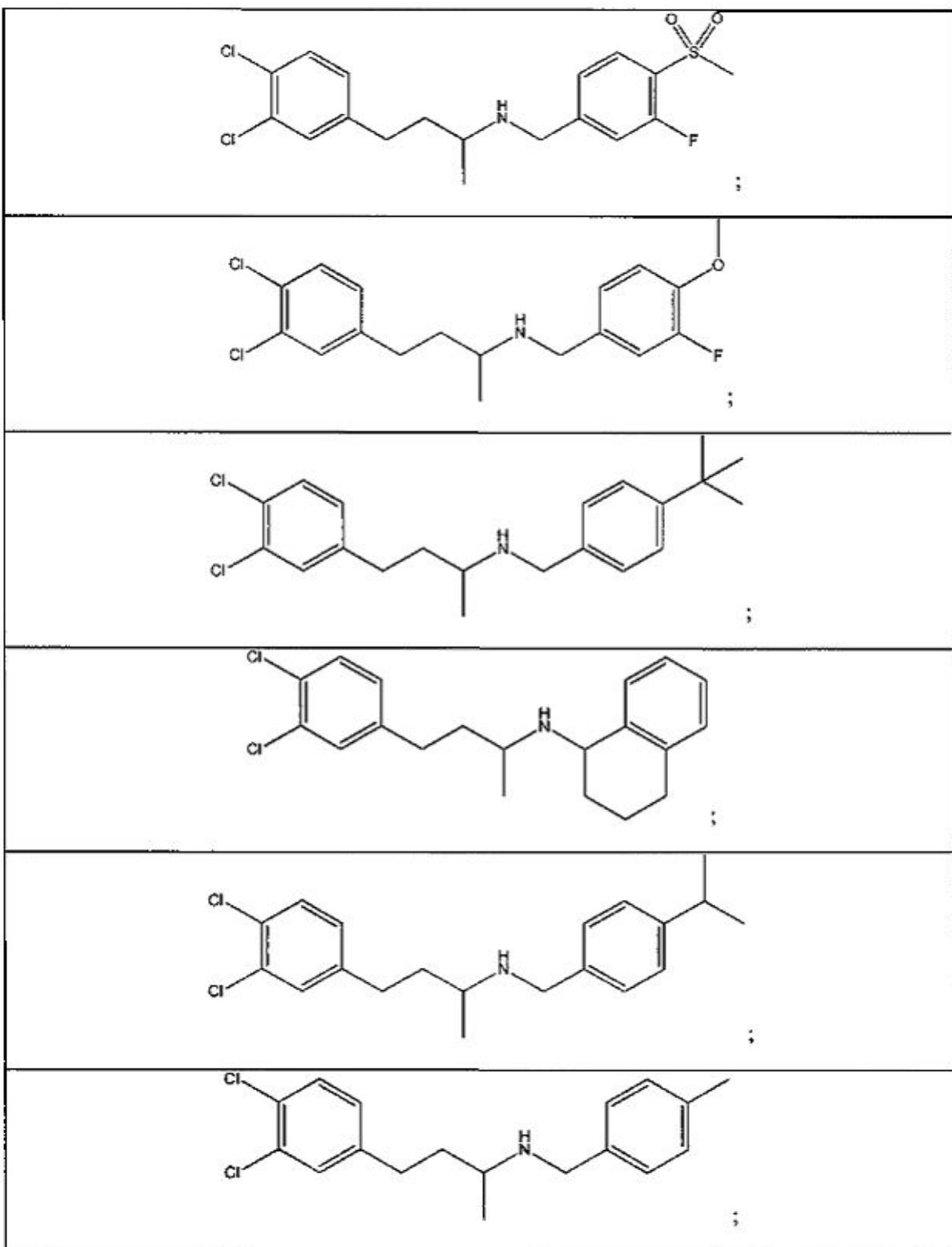
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A



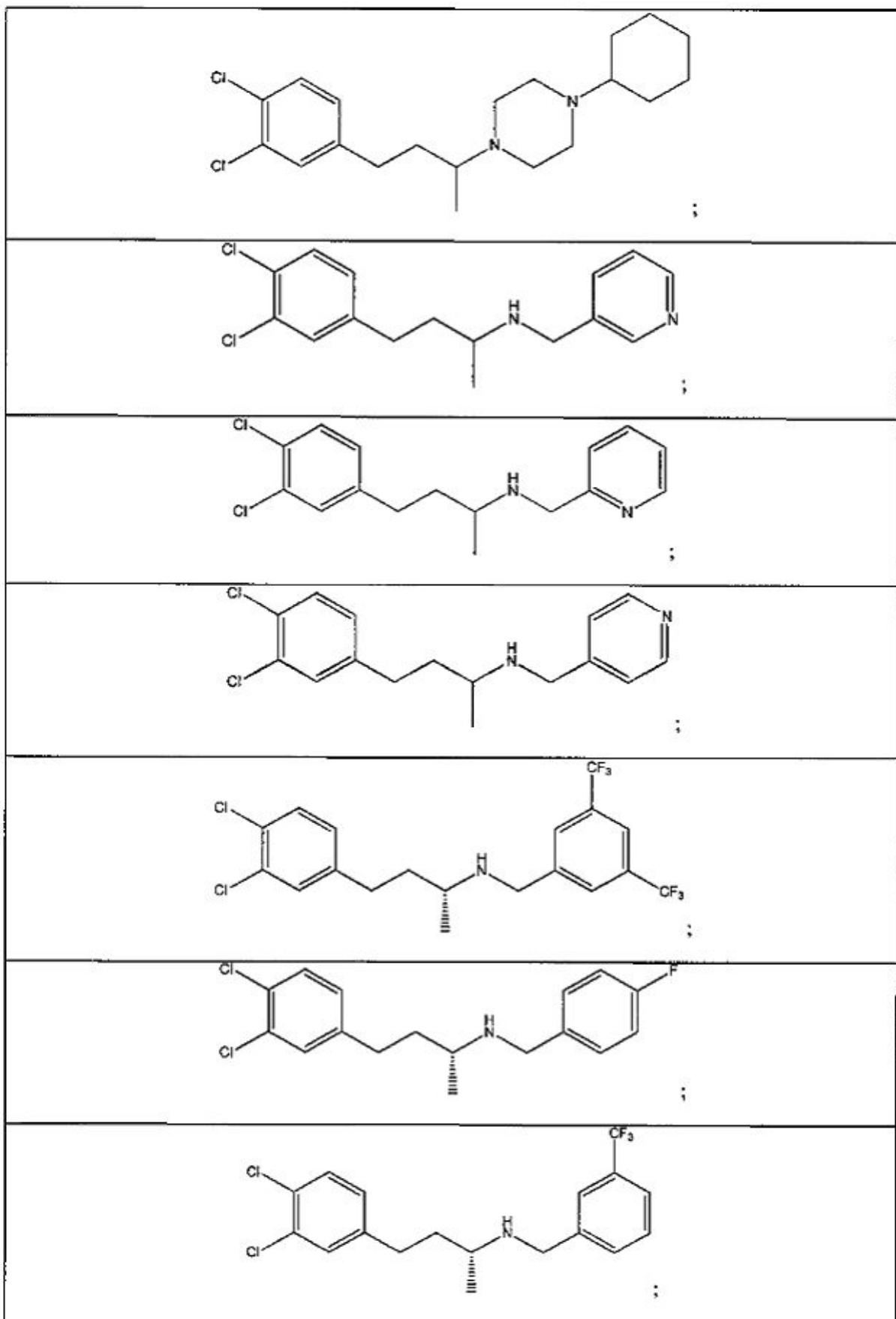
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A

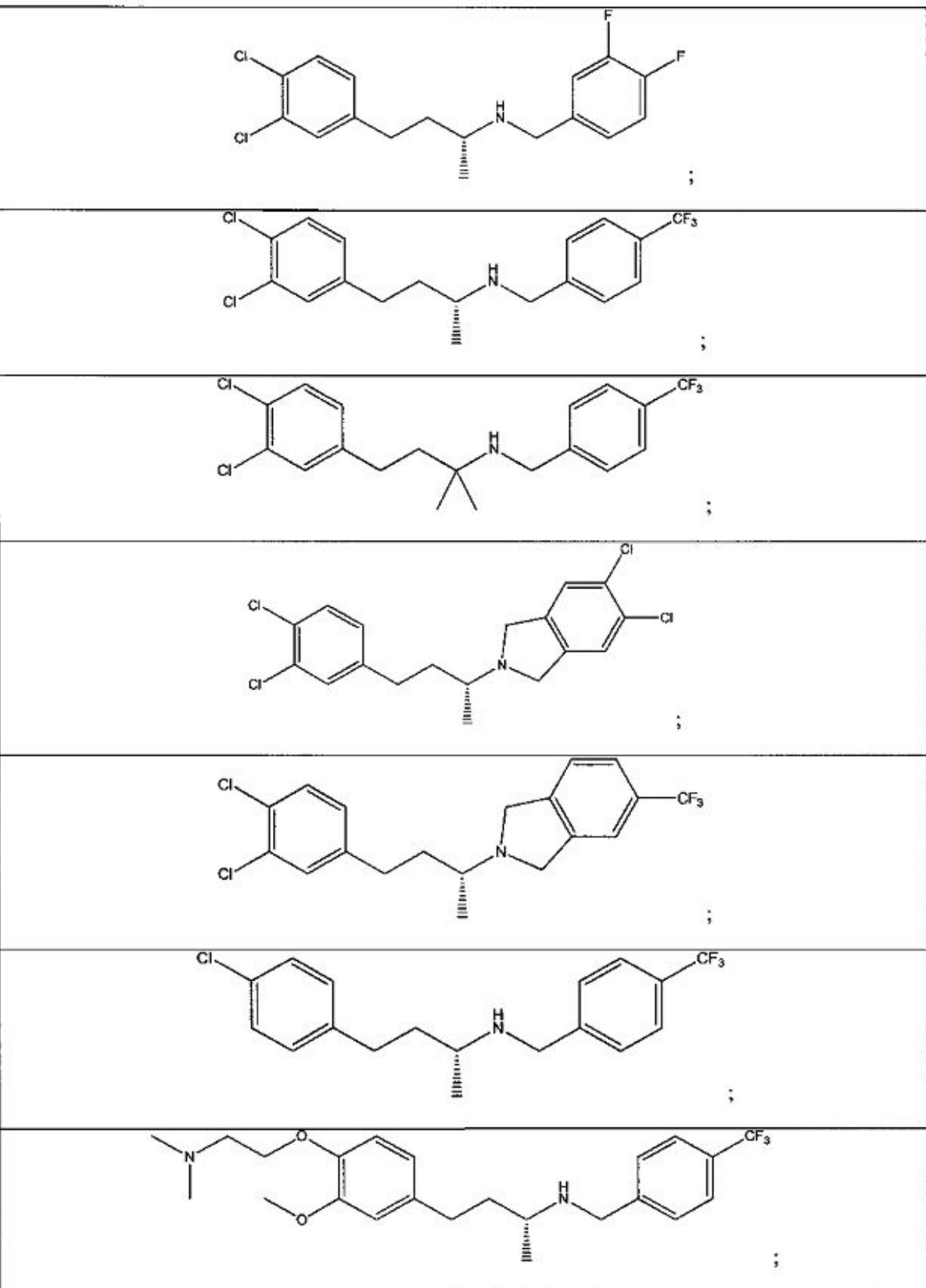


R U 2014111079 A

R U 2014111079 A

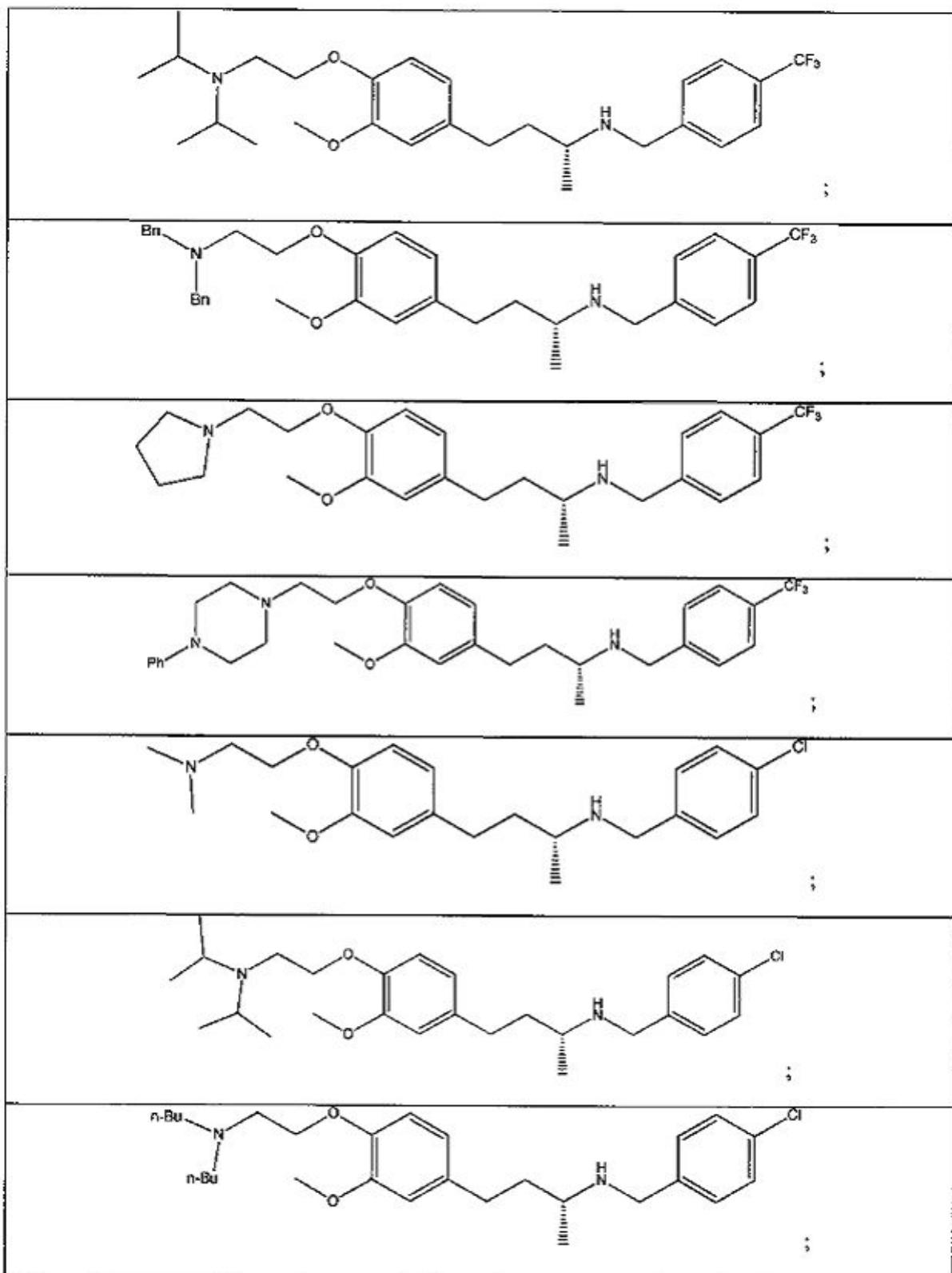


R U 2014111079 A



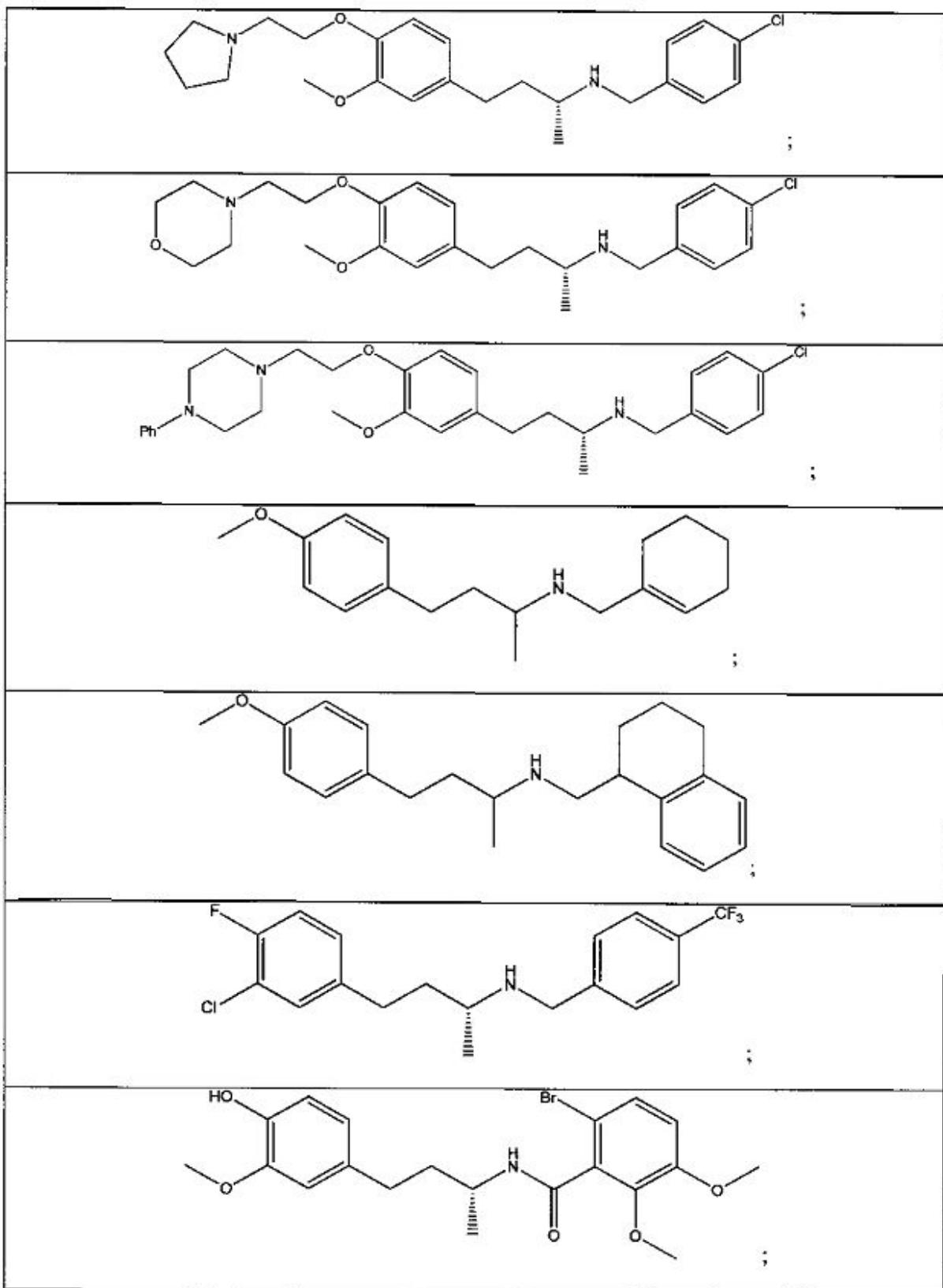
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A



R U 2014111079 A

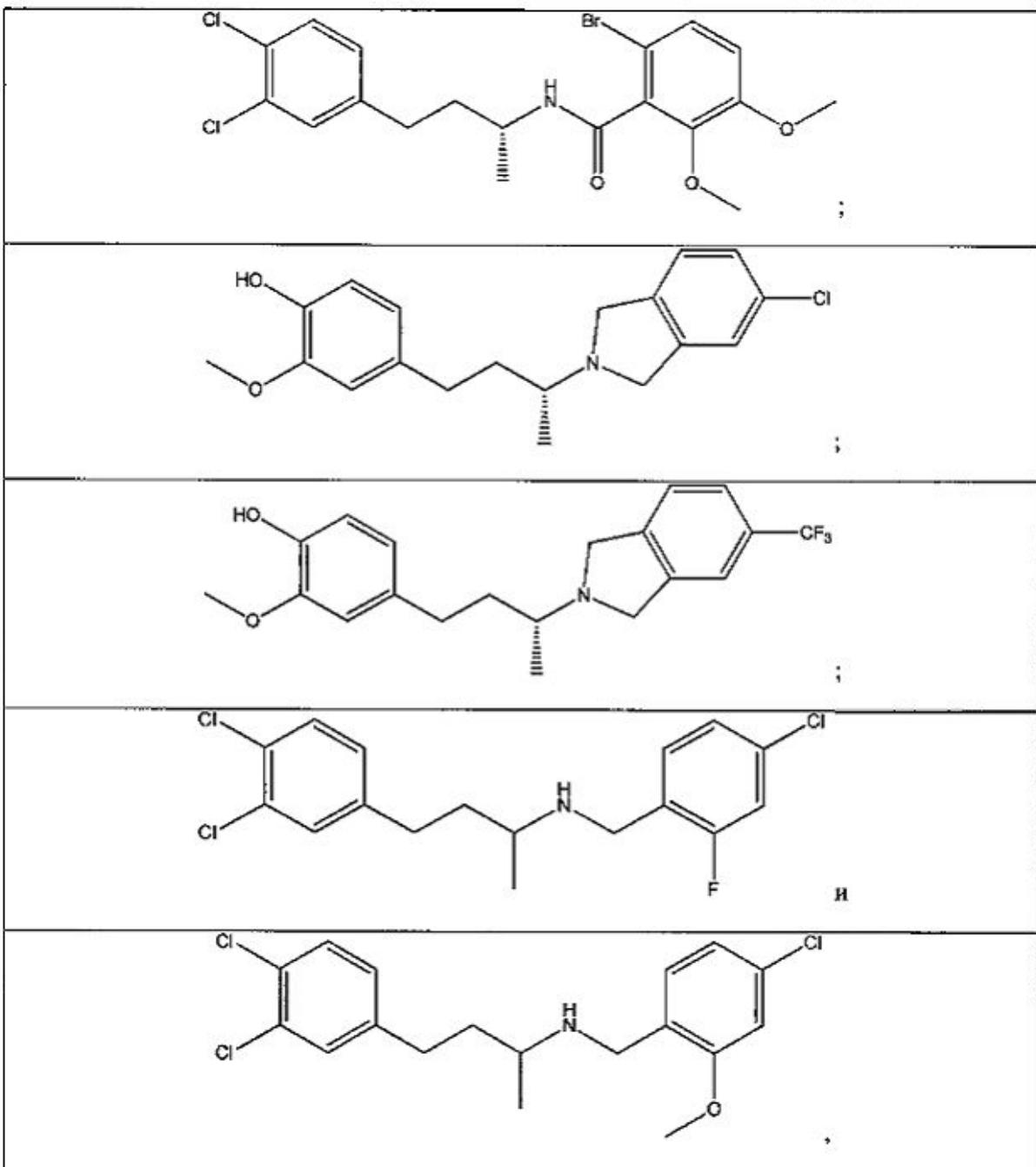
R U 2014111079 A



R U 2014111079 A

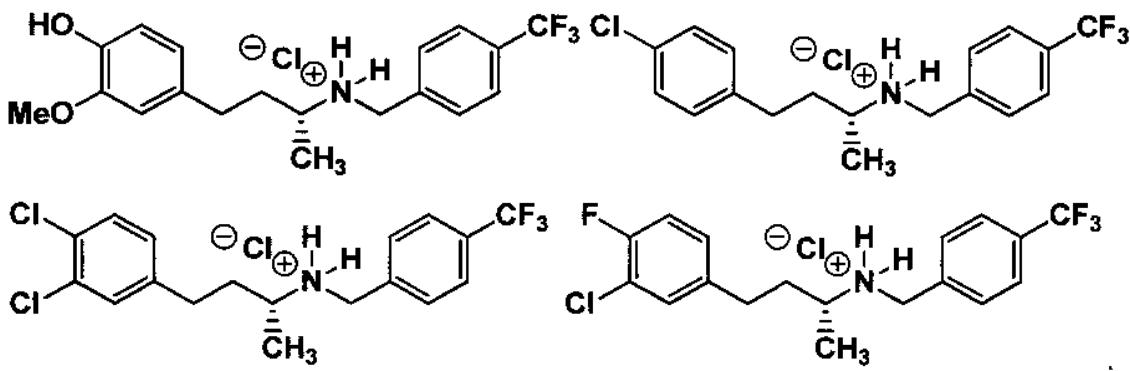
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A

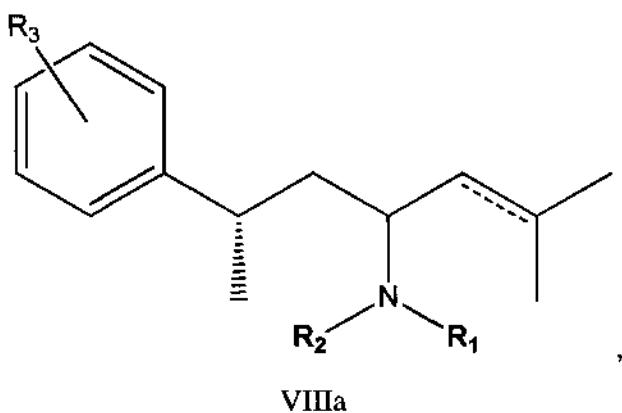


и его фармацевтически приемлемые соли.

10. Соединение по п. 9, выбранное из



11. Соединение формулы VIIa:



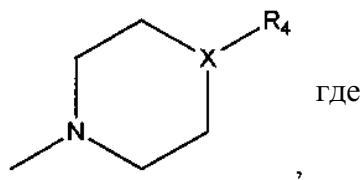
где:

— представляет собой простую связь или двойную связь;

R_1 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, незамещенный бензил или бензил, замещенный галогеном, C_{1-6} -алкилом или C_{1-6} -галогеналкилом;

R_2 представляет собой H, или

R_1 и R_2 совместно с атомом азота образуют кольцо

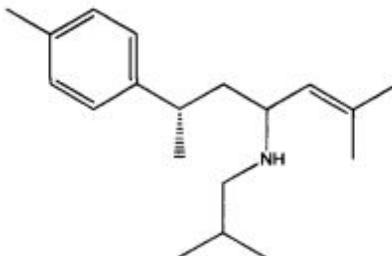


X представляет собой CH, N или O, и

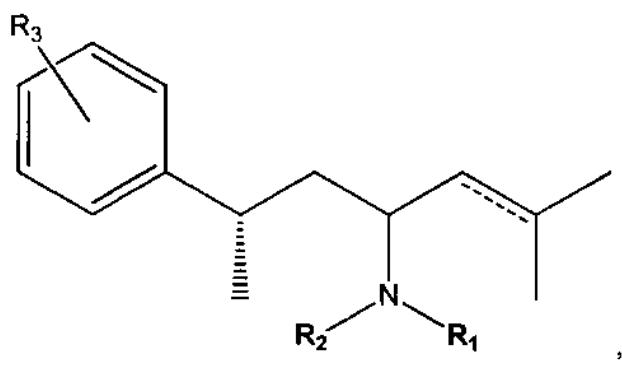
R_4 отсутствует или представляет собой H, C_{1-6} -алкил, или незамещенный фенил, или фенил, замещенный галогеном, C_{1-6} -алкилом или C_{1-6} -галогеналкилом; и

R_3 представляет собой C_{1-4} -алкил, галоген или C_{1-6} -галогеналкокси, и

его фармацевтически приемлемые соли, при условии исключения следующей рацемической смеси соединений:



12. Соединение по п. 11, соответствующее Формуле VIIIa:



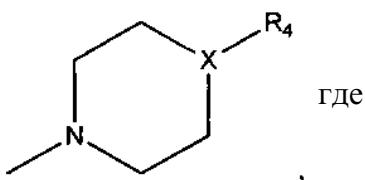
где:

— представляет собой одинарную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, незамещенный бензил или бензил, замещенный галогеном, C_{1-6} -алкилом или C_{1-6} -галогеналкилом;

R_2 представляет собой H, или

R_1 и R_2 совместно с атомом азота образуют кольцо

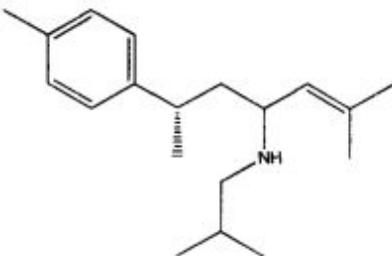


X представляет собой CH, N или O, и

R_4 отсутствует или представляет собой H, C_{1-6} -алкил, или незамещенный фенил, или фенил, замещенный галогеном, C_{1-6} -алкилом или C_{1-6} -галогеналкилом; и

R_3 представляет собой C_{1-4} -алкил, галоген или C_{1-6} -галогеналкокси, и

его фармацевтически приемлемые соли, при условии исключения следующей рацемической смеси соединений:



и отдельных соединений, на которые она разделяется.

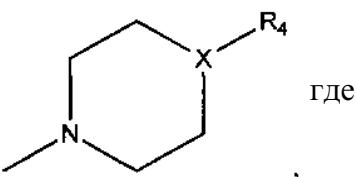
13. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что:

_____ представляет собой одинарную связь или двойную связь;

R_1 представляет собой изобутил, бензил или бензил, замещенный хлором, метилом или CF_3 ;

R_2 представляет собой H, или

R_1 и R_2 совместно с атомом азота образуют кольцо



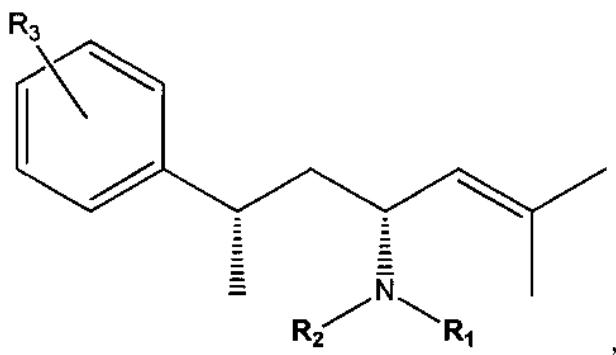
X представляет собой CH, N или O, и

R_4 отсутствует или представляет собой H, изопропил или незамещенный фенил; и

R_3 представляет собой орто-Me, мета-Me, пара-Me, пара-F, пара-OCF3, и

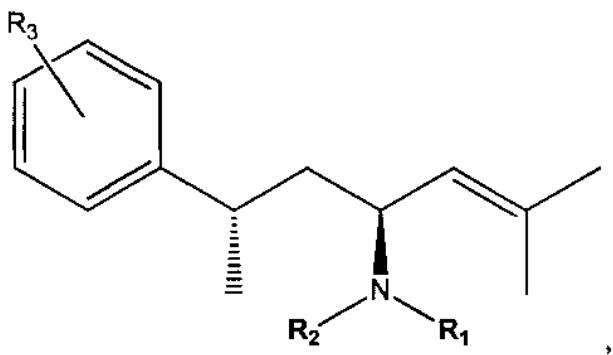
его фармацевтически приемлемые соли.

14. Соединение по п. 11, имеющее Формулу VIIIb:

**VIIIb**

где R₁-R₃ соответствуют определению, приведенному в п. 11, и его фармацевтически приемлемые соли.

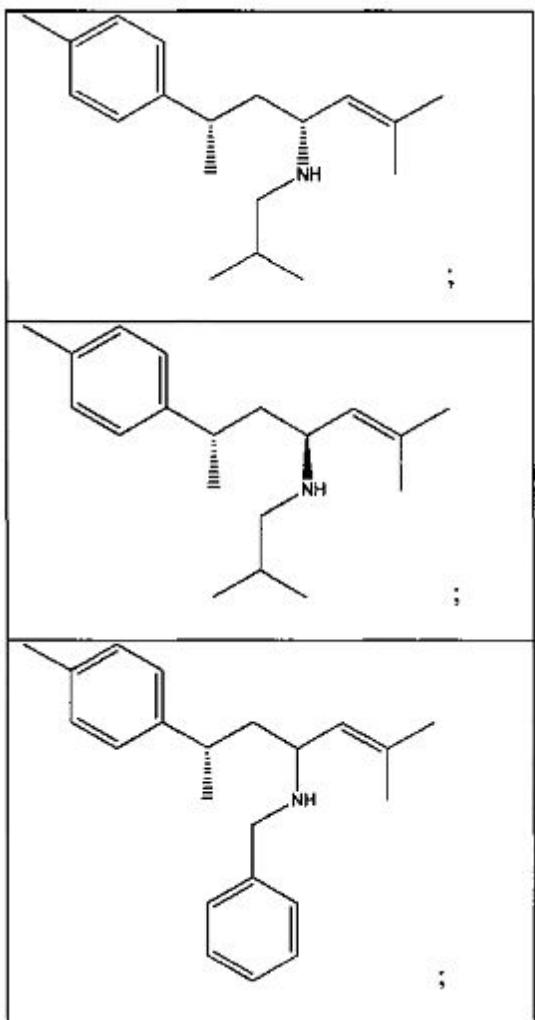
15. Соединение по п. 11, имеющее Формулу VIIIc:

**VIIIc**

где R₁-R₃ соответствуют определению, приведенному в п. 11, и его фармацевтически приемлемые соли.

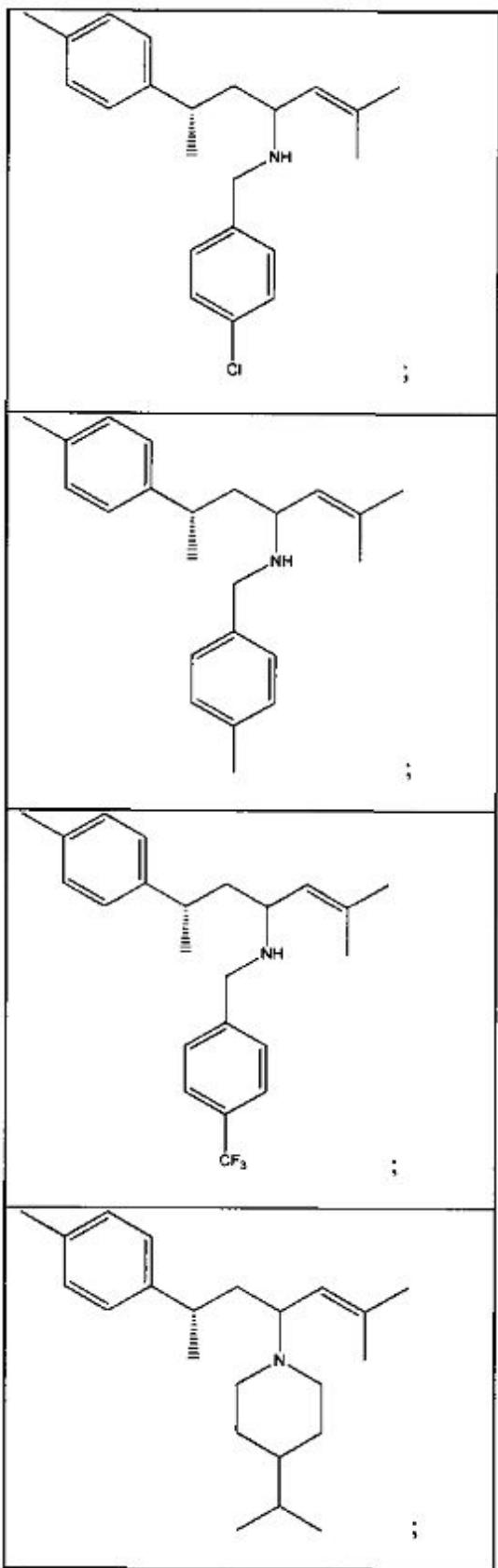
16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A



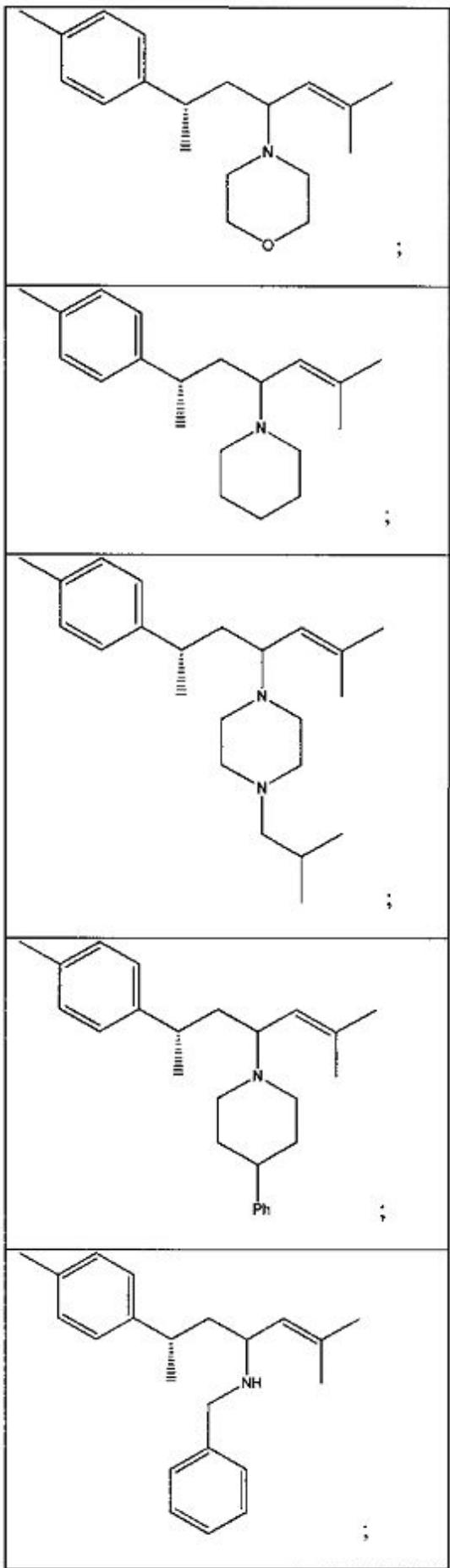
R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A

R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A



R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A

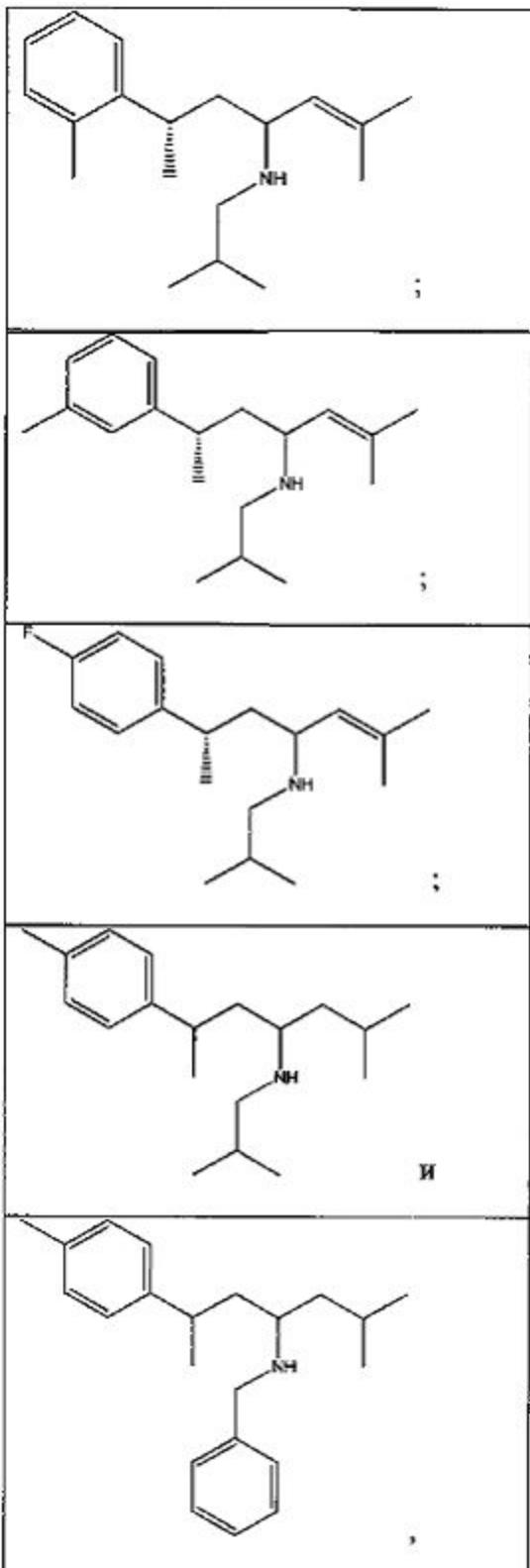
R U 2014111079 A



R U 2014111079 A

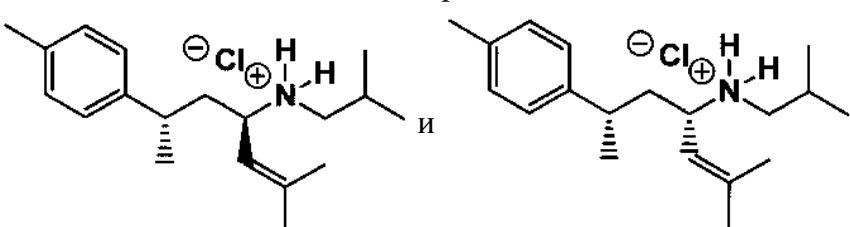
R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A

R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A



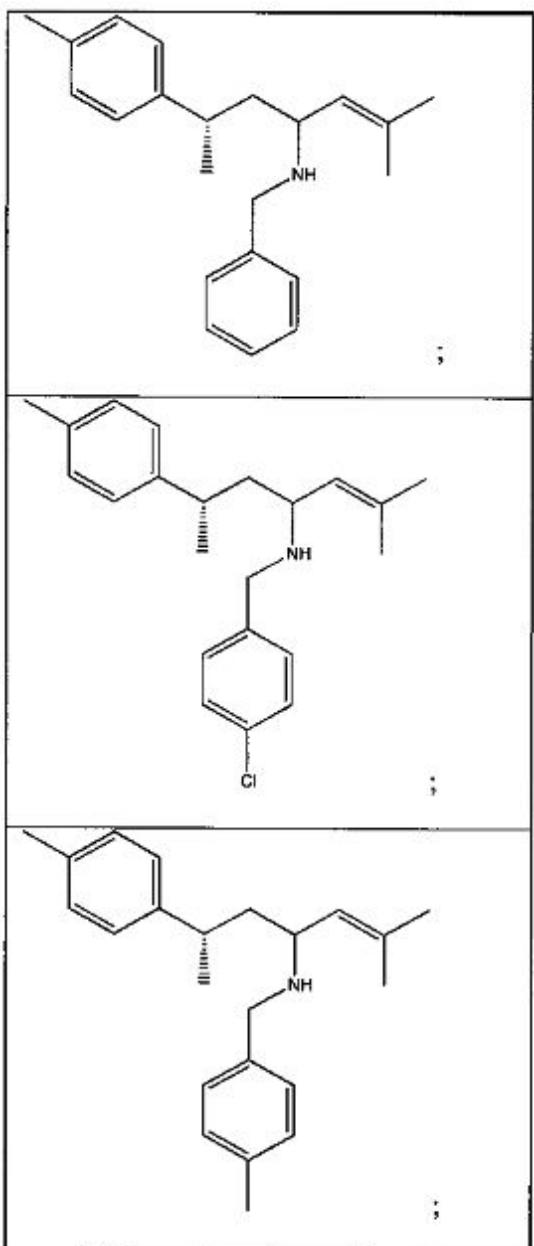
и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

17. Соединение по п. 16, выбранное из



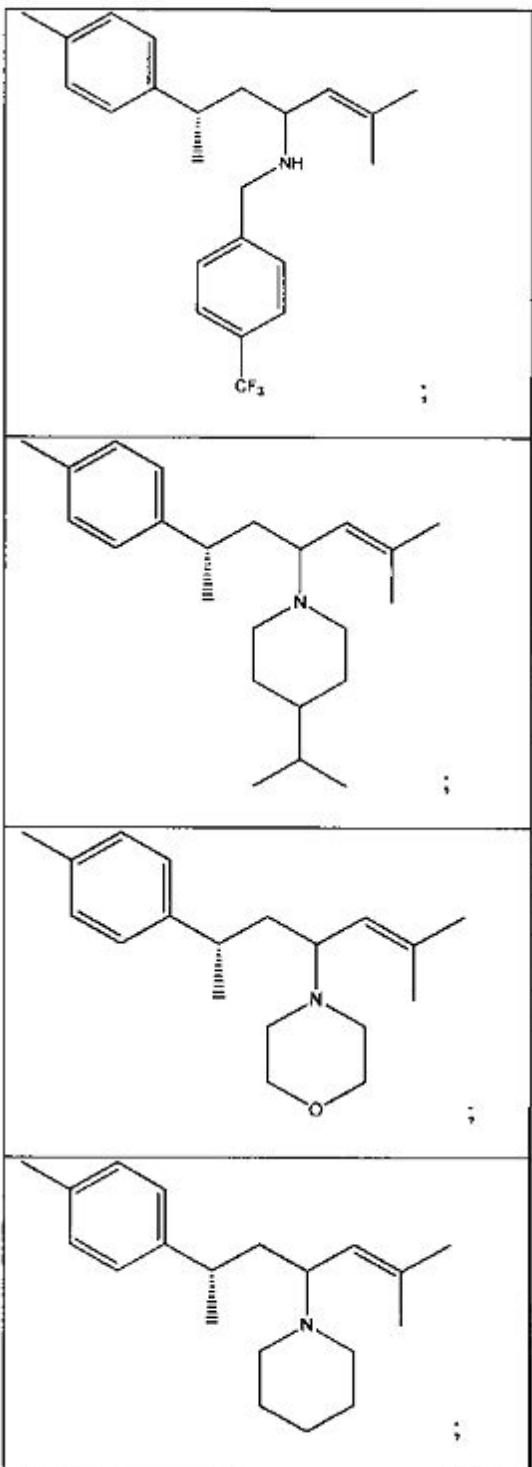
18. Соединение по п. 16, выбранное из группы, состоящей из:

R U 2014111079 A



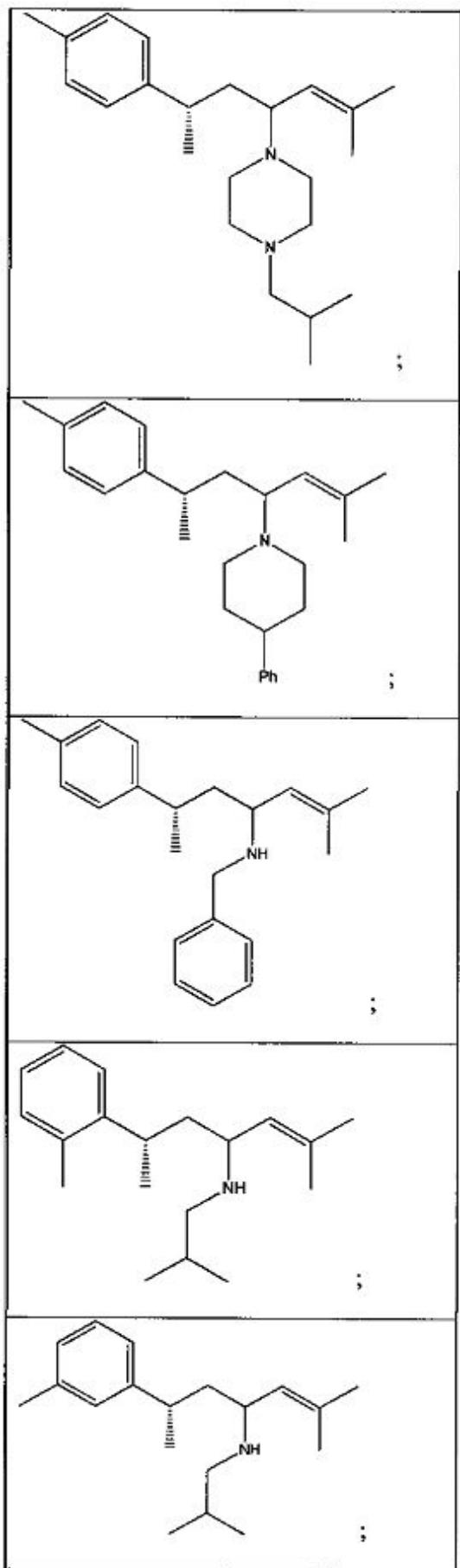
R U 2014111079 A

R U 2014111079 A

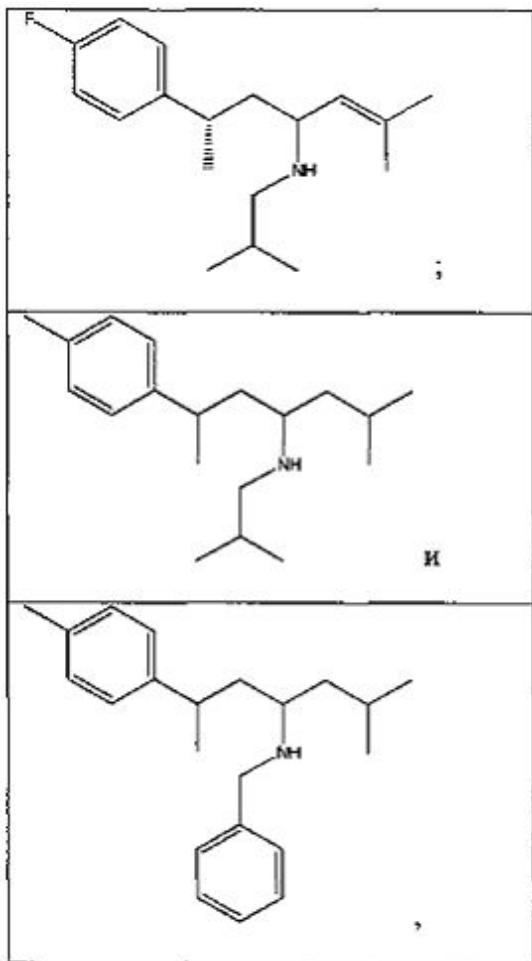


R U 2014111079 A

R U 2014111079 A



R U 2014111079 A



и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

19. Способ подавления эффекта бета-амилоида на нервную клетку, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей:

соединение по любому из пп. 1-18 в количестве, эффективном для подавления связывания бета-амилоида в указанной клетке; и

фармацевтически приемлемый носитель.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанное соединение вводят в количестве, эффективном также для подавления недостаточности мембранныго транспорта в указанной клетке, при этом указанная недостаточность мембранныго транспорта связана с воздействием на указанную клетку растворимых олигомеров бета-амилоида.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что количество указанного соединения является эффективным для подавления как связывания олигомеров, так и потери синапсов, связанных с воздействием на указанную клетку растворимых олигомеров бета-амилоида в указанной клетке.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что количество указанного соединения является эффективным для подавления как связывания олигомеров, так и потери синапсов, связанных с воздействием на указанную клетку растворимых олигомеров бета-амилоида в указанной клетке.

23. Способ по любому из пп. 19-22, отличающийся тем, что указанное соединение вводят в количестве, эффективном для подавления опосредованного растворимым олигомером бета-амилоида когнитивного эффекта.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный когнитивный эффект представляет собой снижение когнитивных способностей при испытании на модели снижения когнитивных способностей на животных.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанное снижение когнитивных способностей представляет собой снижение способности к обучению при испытании согласно исследованию по переживанию чувства страха.

26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанное снижение когнитивных способностей представляет собой ухудшение пространственного обучения и памяти при испытании с применением водного теста Морриса.

27. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанное снижение когнитивных способностей представляет собой ухудшение гиппокампального пространственного обучения и памяти при испытании на модели болезни Альцгеймера на трансгенных животных.

28. Способ по п. 19 для подавления индуцированной олигомерами бета-амилоида синаптической дисфункции нервной клетки; включающий приведение указанной клетки в контакт с композицией, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора, в количестве, эффективном для подавления связывания олигомеров бета-амилоида в указанной клетке; при этом указанная дисфункция связана с воздействием на указанные клетки растворимого олигомера бета-амилоида.

29. Способ по п. 19 для подавления снижения долгосрочного потенцирования у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора.

30. Способ по п. 19 для подавления снижения когнитивных способностей у субъекта, у которого наблюдается снижение когнитивных способностей или имеется риск снижения когнитивных способностей, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора.

31. Способ по п. 19 для подавления снижения когнитивных способностей у субъекта, связанного с действием олигомеров бета-амилоида на центральные нейроны, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора, субъекту, страдающему указанным снижением когнитивных способностей.

32. Способ по п. 19 для лечения умеренных когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора.

33. Способ по любому из пп. 28-32, отличающийся тем, что указанное соединение-антагонист сигма-2-рецептора обладает одним или более из следующих дополнительных свойств:

(а) избирательно связывается с сигма-2-рецептором с по меньшей мере 10-кратно, 20-кратно, 50-кратно или 100-кратно большим сродством по сравнению с одним или более не-сигма рецепторами ЦНС, при этом указанное соединение связывается с сигма-2-рецептором с K_i , составляющей менее чем 200 нМ, 150 нМ, 100 нМ или 60 нМ;

(б) подавляет связывание олигомера А-бета с нервными клетками или потерю синапсов в нервных клетках, связанную с воздействием на указанные клетки олигомеров А-бета;

(с) подавляет нарушения мембранныго транспорта в центральном нейроне, связанные с воздействием на указанную клетку одного или более олигомеров А-бета;

(д) не влияет на транспорт или число синапсов в центральных нейронах в отсутствие олигомеров бета-амилоида.

34. Применение композиции для подавления эффекта бета-амилоида на нервную клетку, где указанная композиция содержит:

R U 2 0 1 4 1 1 1 0 7 9 A

соединение по любому из пп. 1-18 в количестве, эффективном для подавления связывания бета-амилоида в указанной клетке; и

фармацевтически приемлемый носитель.

35. Применение по п. 34, отличающееся тем, что указанное соединение вводят в количестве, эффективном также для подавления недостаточности мембранного транспорта в указанной клетке, при этом указанная недостаточность мембранного транспорта связана с воздействием на указанную клетку растворимых олигомеров бета-амилоида.

36. Применение по п. 34, отличающееся тем, что количество указанного соединения является эффективным для подавления как связывания олигомеров, так и потери синапсов, связанных с воздействием на указанную клетку растворимых олигомеров бета-амилоида в указанной клетке.

37. Применение по п. 35, отличающееся тем, что количество указанного соединения является эффективным для подавления как связывания олигомеров, так и потери синапсов, связанных с воздействием на указанную клетку растворимых олигомеров бета-амилоида в указанной клетке.

38. Применение по п. 34, отличающееся тем, что указанное соединение вводят в количестве, эффективном для подавления опосредованного растворимым олигомером бета-амилоида когнитивного эффекта.

39. Применение по п. 38, отличающееся тем, что указанный когнитивный эффект представляет собой снижение когнитивных способностей при испытании на модели снижения когнитивных способностей на животных.

40. Применение по п. 39, отличающееся тем, что указанное снижение когнитивных способностей представляет собой снижение способности к обучению при испытании согласно исследованию по переживанию чувства страха.

41. Применение по п. 39, отличающееся тем, что указанное снижение когнитивных способностей представляет собой ухудшение пространственного обучения и памяти при испытании с применением водного теста Морриса.

42. Применение по п. 39, отличающееся тем, что указанное снижение когнитивных способностей представляет собой ухудшение гиппокампального пространственного обучения и памяти при испытании на модели болезни Альцгеймера на трансгенных животных.

43. Применение по п. 34 для подавления индуцированной олигомерами бета-амилоида синаптической дисфункции нервной клетки; включающий приведение указанной клетки в контакт с композицией, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора, в количестве, эффективном для подавления связывания олигомеров бета-амилоида в указанной клетке; при этом указанная дисфункция связана с воздействием на указанные клетки растворимого олигомера бета-амилоида.

44. Применение по п. 34 для подавления снижения долгосрочного потенцирования у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора.

45. Применение по п. 34 для подавления снижения когнитивных способностей у субъекта, у которого наблюдается снижение когнитивных способностей или имеется риск снижения когнитивных способностей, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора.

46. Применение по п. 34 для подавления снижения когнитивных способностей у субъекта, связанного с действием олигомеров бета-амилоида на центральные нейроны, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции,

содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора, субъекту, страдающему указанным снижением когнитивных способностей.

47. Применение по п. 34 для лечения умеренных когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, представляющее собой соединение-антагонист сигма-2-рецептора.

48. Применение по любому из пп. 43-47, отличающийся тем, что указанное соединение-антагонист сигма-2-рецептора обладает одним или более из следующих дополнительных свойств:

(а) избирательно связывается с сигма-2-рецептором с по меньшей мере 10-кратно, 20-кратно, 50-кратно или 100-кратно большим сродством по сравнению с одним или более не-сигма рецепторами ЦНС, при этом указанное соединение связывается с сигма-2-рецептором с K_i , составляющей менее чем 200 нМ, 150 нМ, 100 нМ или 60 нМ;

(б) подавляет связывание олигомера А-бета с нервными клетками или потерю синапсов в нервных клетках, связанную с воздействием на указанные клетки олигомеров А-бета;

(с) подавляет нарушения мембранных транспорта в центральном нейроне, связанные с воздействием на указанную клетку одного или более олигомеров А-бета;

(д) не влияет на транспорт или число синапсов в центральных нейронах в отсутствие олигомеров бета-амилоида.