

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, ВОХ-1125,  
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

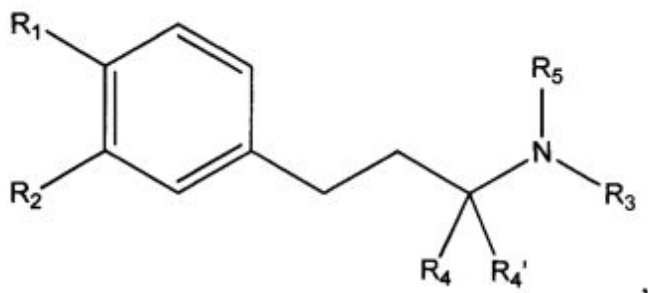
КОГНИШН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

КАТАЛАНО Сьюзан М. (US),  
РИШТОН Гилберт (US),  
ИЗЗО Николас Дж. (US)(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

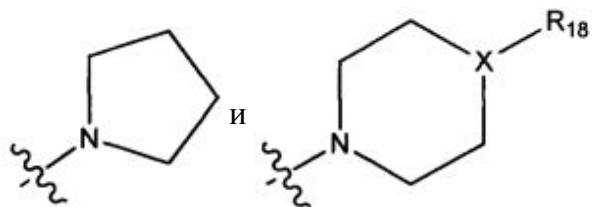
## (57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:

**I**

где  $R_1$  и  $R_2$  независимым образом выбраны из H, OH, галогена,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси,  $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ алкилен-O-, либо  $R_1$  и  $R_2$  соединены с образованием группы -O-этилен-O-, где

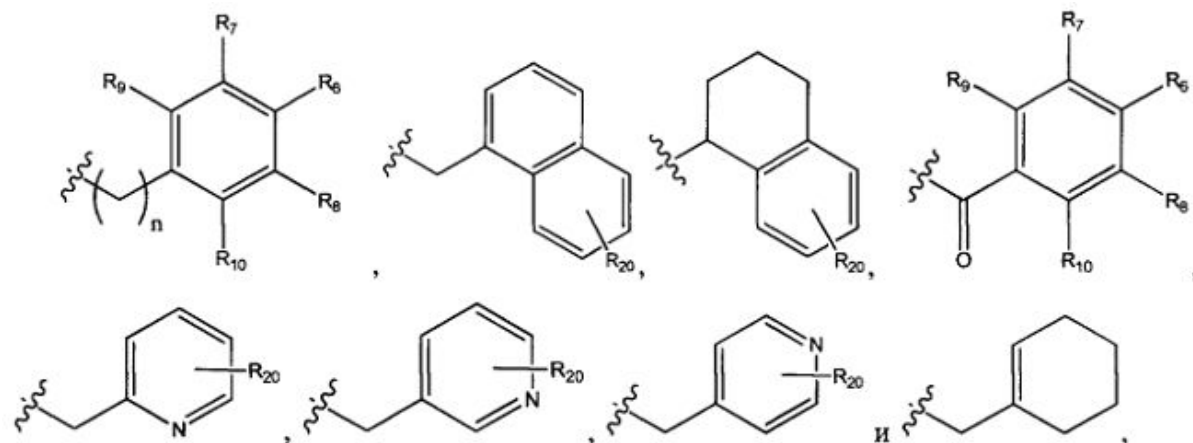
$R_{16}$  и  $R_{17}$  независимым образом представляют собой  $C_{1-4}$ -алкил или бензил, или  $R_{16}$  и  $R_{17}$  совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из



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

где по меньшей мере один из  $R_1$  и  $R_2$  не является H;

$R_3$  выбран из



где  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  независимым образом выбраны из H, галогена,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкила и  $S(O)_2$ - $C_{1-6}$ -алкила;

$R_{20}$  представляет собой H; и

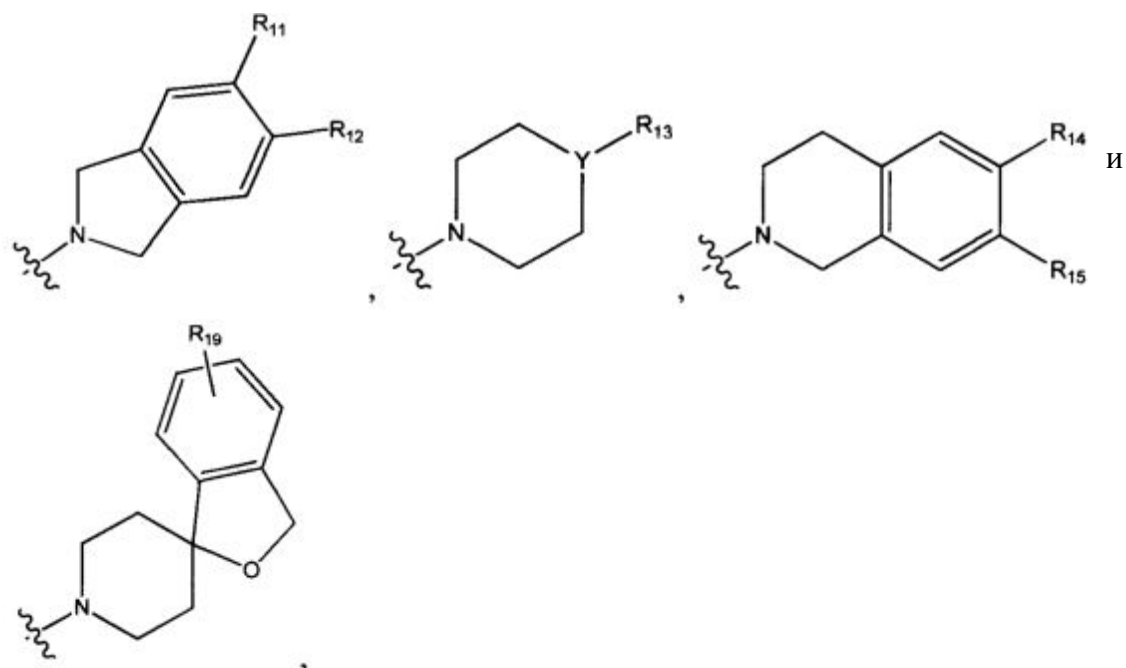
n равно 1-4;

$R_4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил;

$R_{4'}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил; и

$R_5$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ -алкил и  $C(O)O(C_{1-4}$ -алкил),  $C(O)(C_{1-4}$ -алкил) или  $C(O)(C_{1-4}$ -галогеналкил); 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, галогена и  $C_{1-6}$ -галогеналкила, и Y представляет собой CH или N;

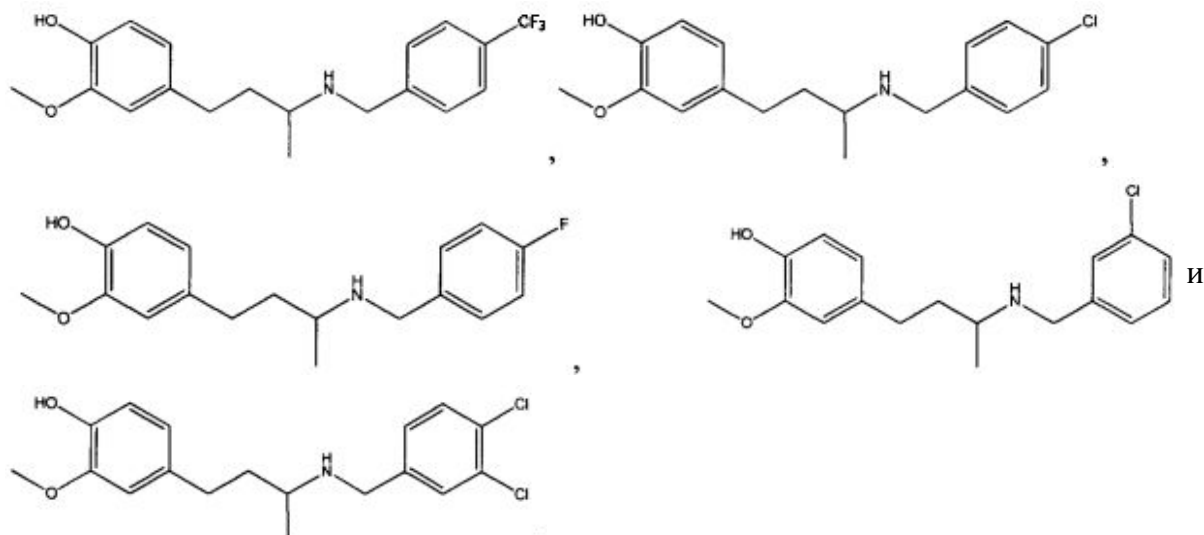
$R_{13}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, незамещенный фенил или фенил, замещенный  $C_{1-6}$ -галогеналкилом, или незамещенный бензил;

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

$R_{19}$  представляет собой H, и

его фармацевтически приемлемые соли,

при условии исключения следующих рацемических смесей соединений:

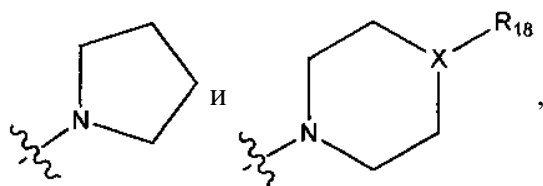


2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

$R_1$  и  $R_2$  независимым образом выбраны из H, OH, галогена,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси,  $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ алкилен-O-, либо  $R_1$  и  $R_2$  соединены с образованием группы -O-этилен-O-, где

$R_{16}$  и  $R_{17}$  независимым образом представляют собой  $C_{1-4}$ алкил или бензил, или

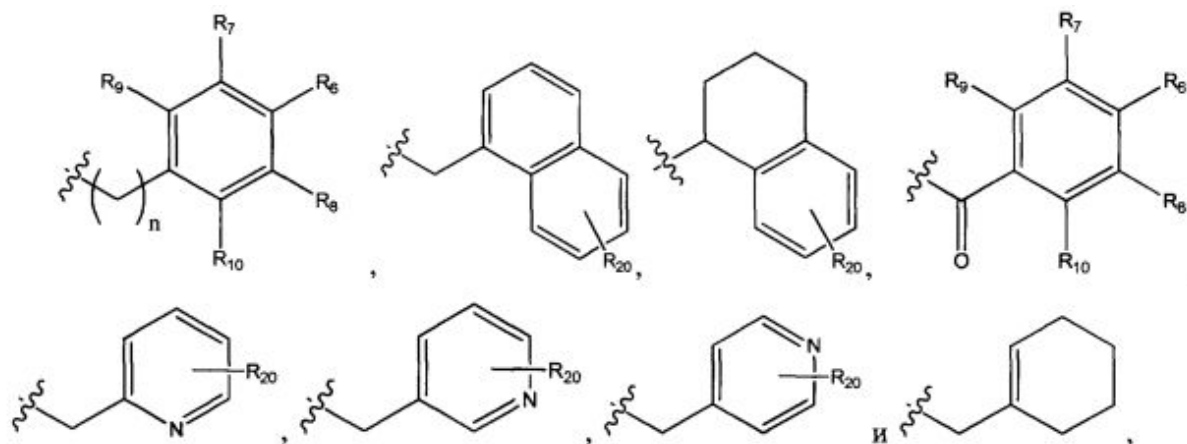
$R_{16}$  и  $R_{17}$  совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из



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

где по меньшей мере один из  $R_1$  и  $R_2$  не является H;

$R_3$  выбран из



где  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  независимым образом выбраны из H, галогена,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкила и  $S(O)_2$ - $C_{1-6}$ -алкила;

$R_{20}$  представляет собой H; и

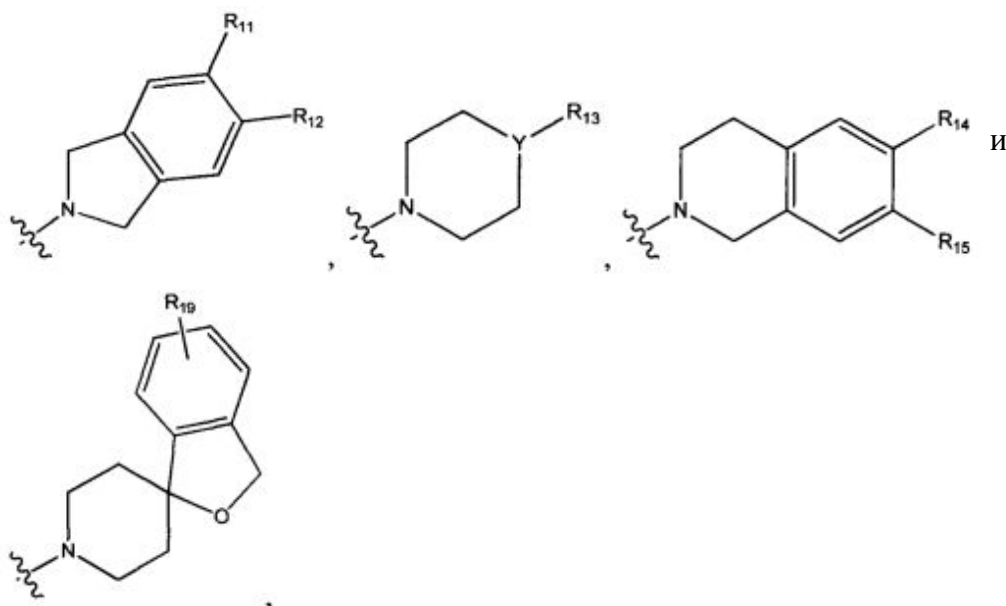
$n$  равно 1-4;

$R_4$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

$R_{4'}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил; и

$R_5$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ -алкил и  $C(O)O(C_{1-4}$ -алкил),  $C(O)(C_{1-4}$ -алкил) или  $C(O)(C_{1-4}$ -галогеналкил); 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, галогена и  $C_{1-6}$ -галогеналкила, и  $Y$  представляет собой CH или N;

$R_{13}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, незамещенный фенил или фенил, замещенный  $C_{1-6}$ -галогеналкилом, или незамещенный бензил;

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

$R_{19}$  представляет собой H,

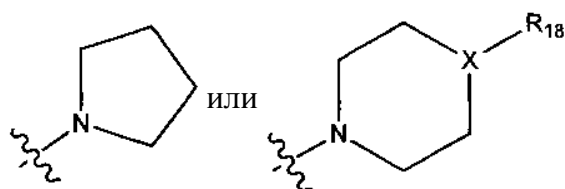
и его фармацевтически приемлемые соли.

3. 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

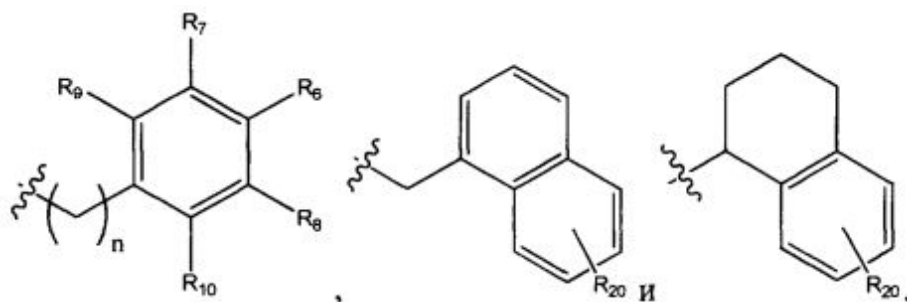


где X представляет собой N или O, и  $R_{18}$  отсутствует или представляет собой незамещенный фенил; и

$R_2$  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,

$R_{20}$  представляет собой H; и

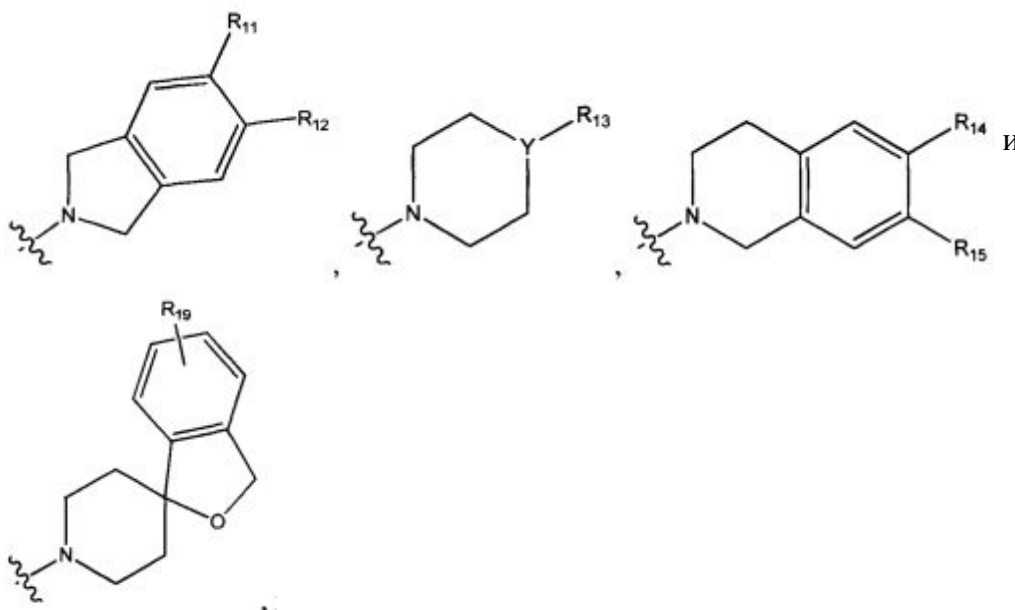
n равно 1;

$R_4$  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<sub>13</sub> представляет собой H, Me, циклогексил, незамещенный фенил или фенил, замещенный CF<sub>3</sub>, или незамещенный бензил;

R<sub>14</sub> и R<sub>15</sub> независимым образом выбраны из H и Cl; и

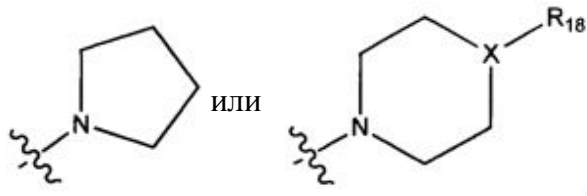
R<sub>19</sub> представляет собой H, и

его фармацевтически приемлемые соли.

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

R<sub>1</sub> выбран из OH, OMe, F, Cl, CF<sub>3</sub>, (R<sub>16</sub>)(R<sub>17</sub>)N-этилен-O-, где

каждый из R<sub>16</sub> и R<sub>17</sub> представляет собой метил, изопропил, н-бутил или бензил, или R<sub>16</sub> и R<sub>17</sub> совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из

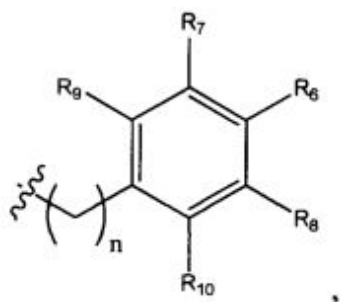


где X представляет собой N или O, и R<sub>18</sub> отсутствует или представляет собой незамещенный фенил; и

R<sub>2</sub> представляет собой H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> соединены с образованием группы -O-этилен-O-

R<sub>3</sub> выбран из



где R<sub>6</sub> представляет собой H, F, Cl, Me, изопропил, трет-бутил, OMe, CF<sub>3</sub> или S(O)<sub>2</sub>Me,

R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> независимым образом представляют собой H, OMe, F, Cl, или CF<sub>3</sub>,

R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> независимым образом выбраны из H, OMe, F и Cl, и

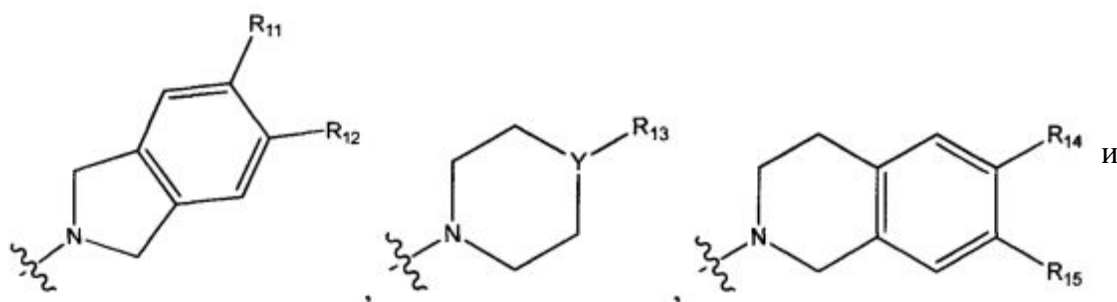
n равно 1;

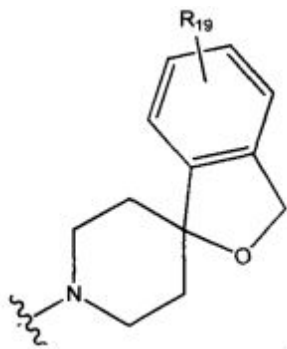
R<sub>4</sub> представляет собой Me;

R<sub>4'</sub> представляет собой H; и

R<sub>5</sub> представляет собой H; или

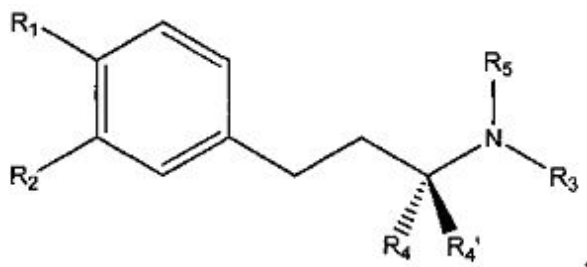
R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> совместно с атомом азота образуют кольцо, выбранное из





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.

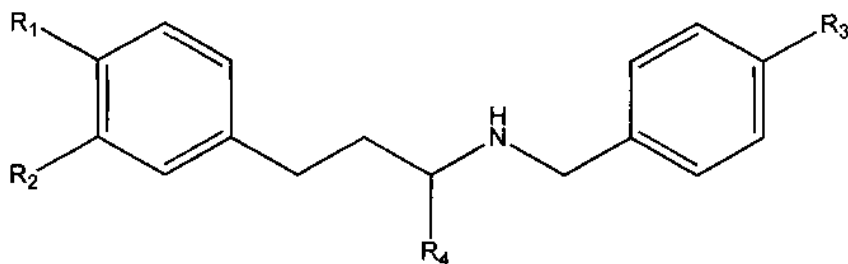
5. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы Ia:



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:



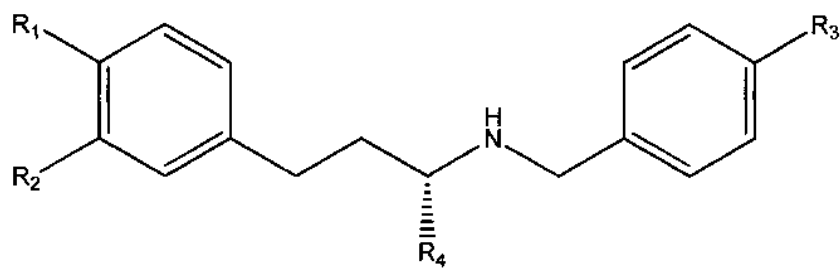
IIa

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

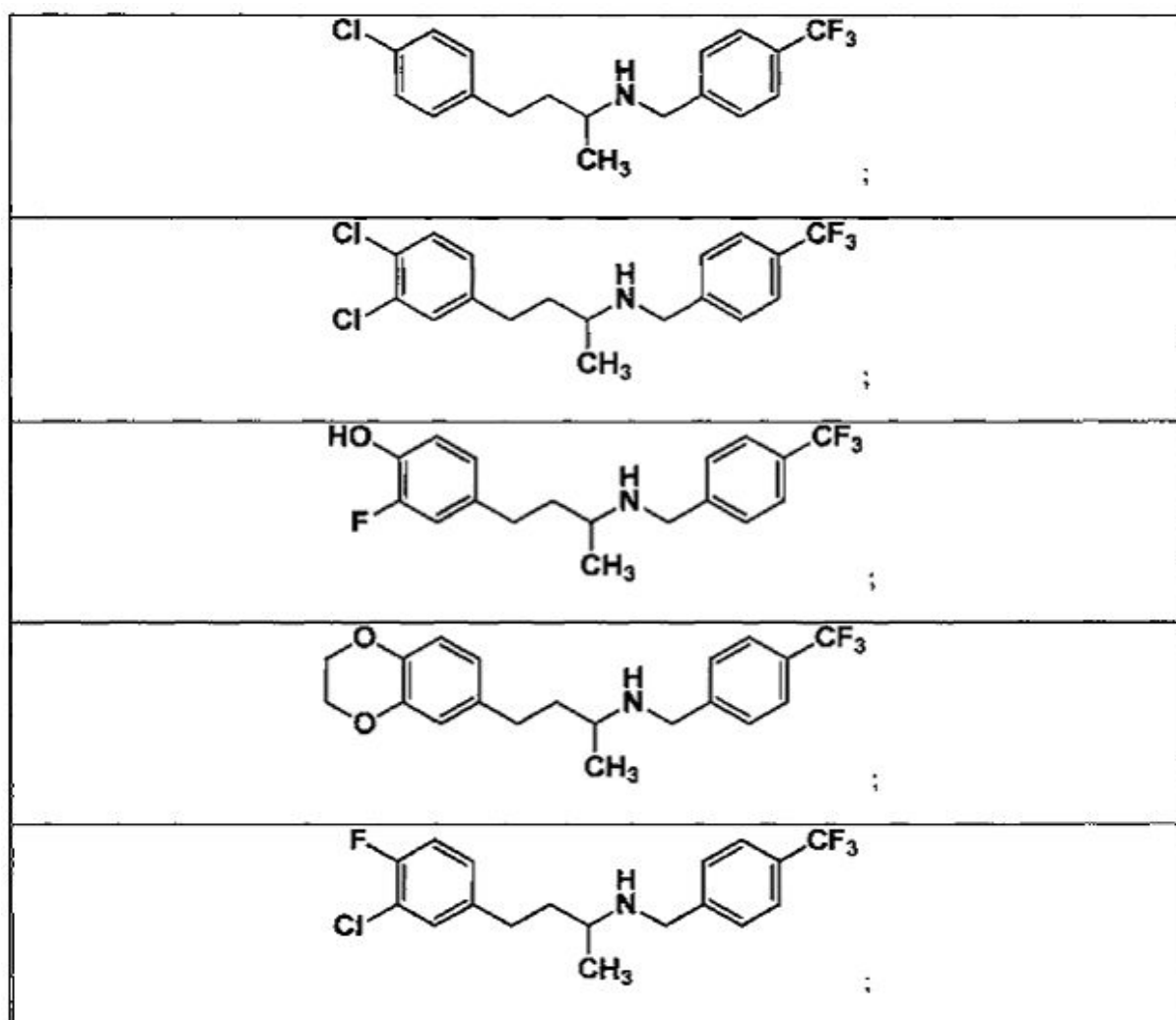
$R_4$  = метил, и его фармацевтически приемлемые соли.

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

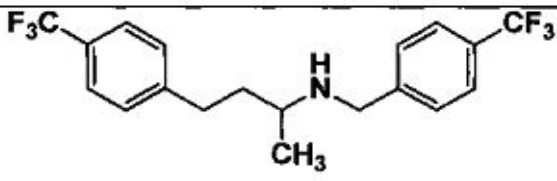
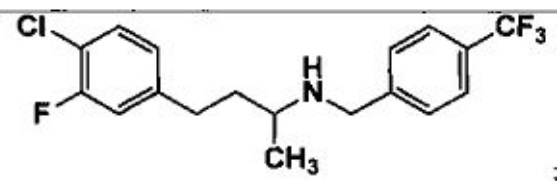
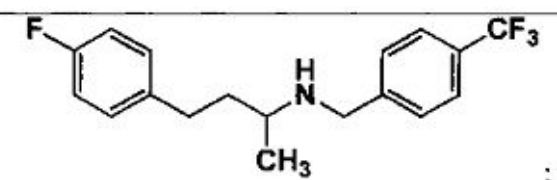
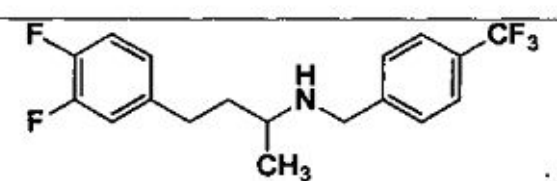
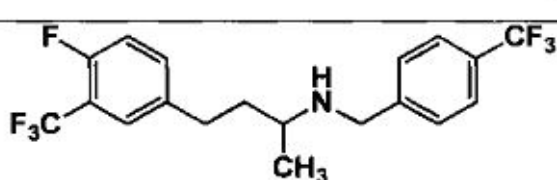
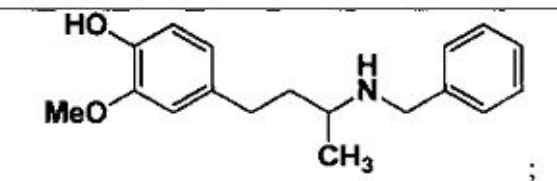
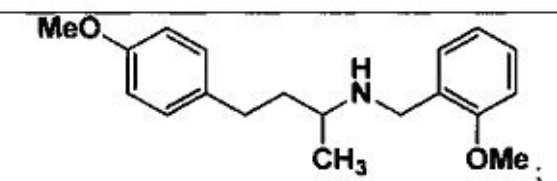
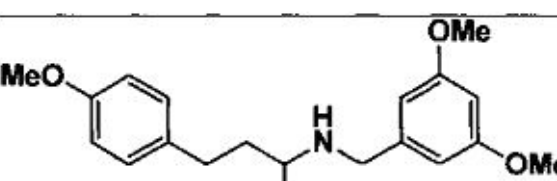


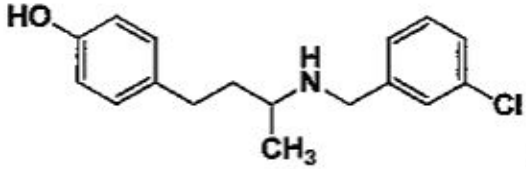
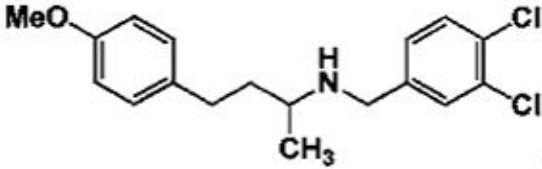
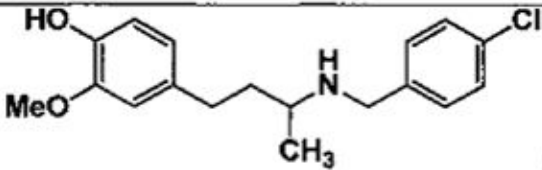
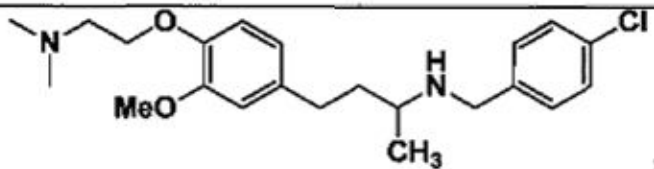
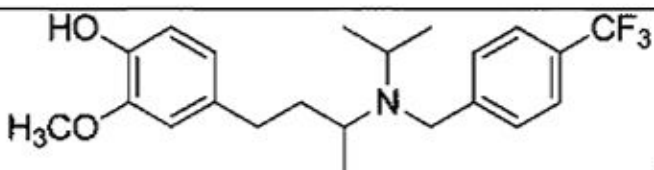
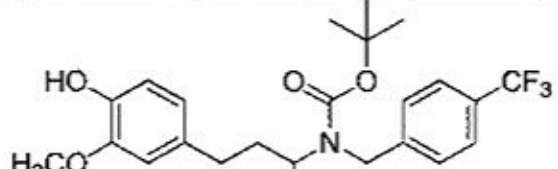
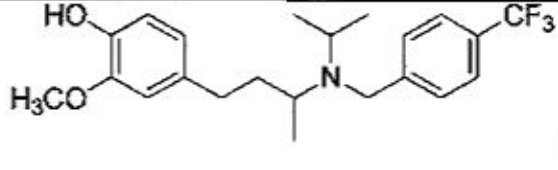
где  $R_1$ - $R_4$  соответствуют определению, приведенному в п. 6, и его фармацевтически приемлемые соли.

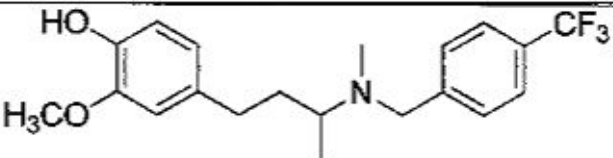
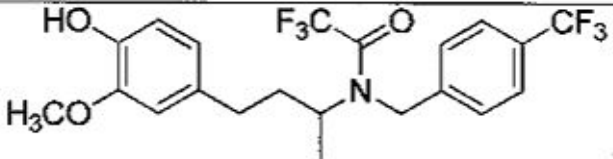
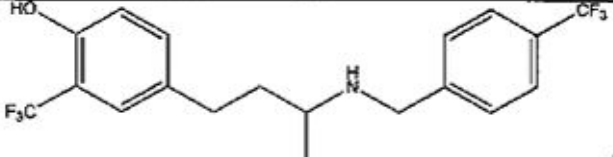
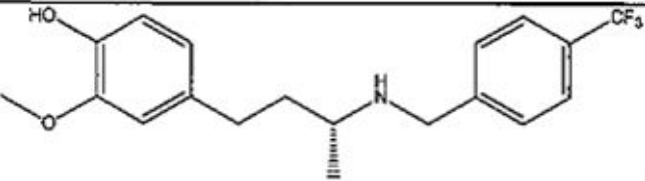
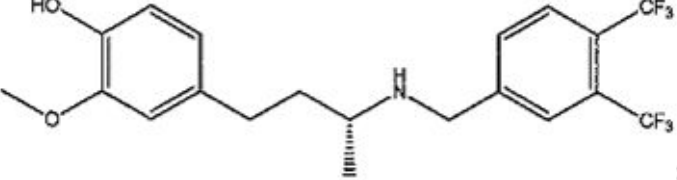
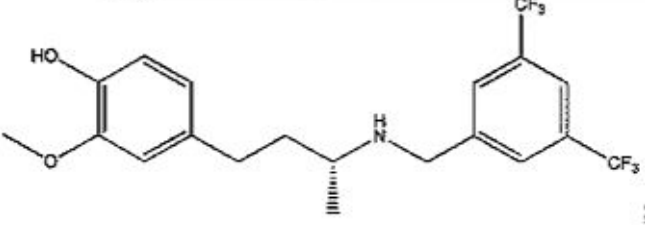
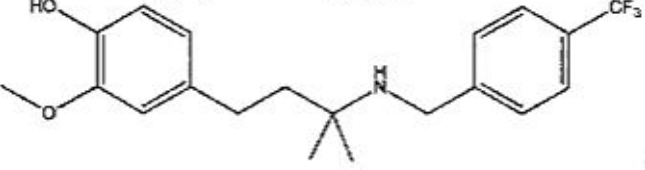
9. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

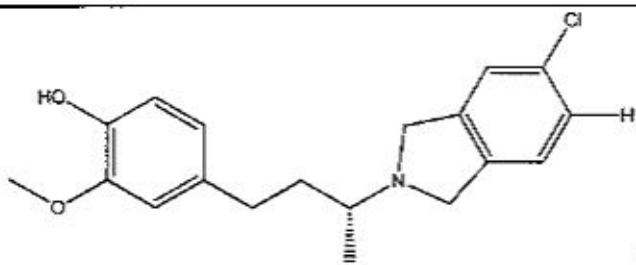




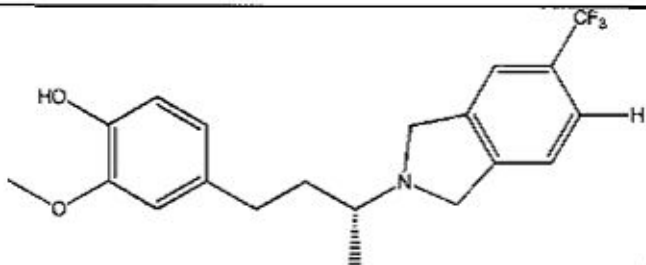
	;
	;
	;
	;
	;
	;
	;
	;

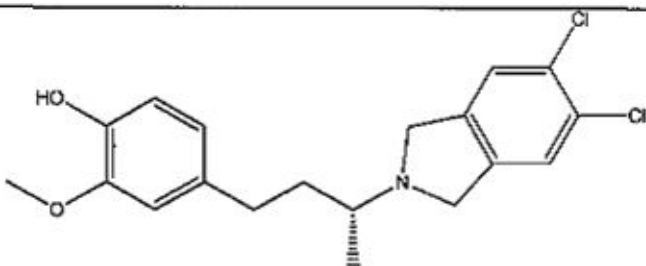
	;
	;
	;
	;
	;
	;
	;



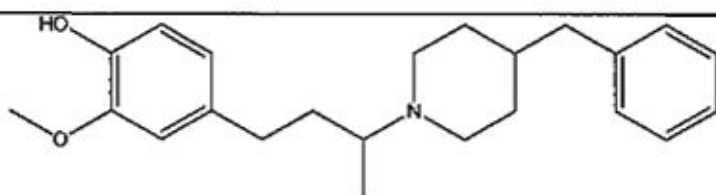
;



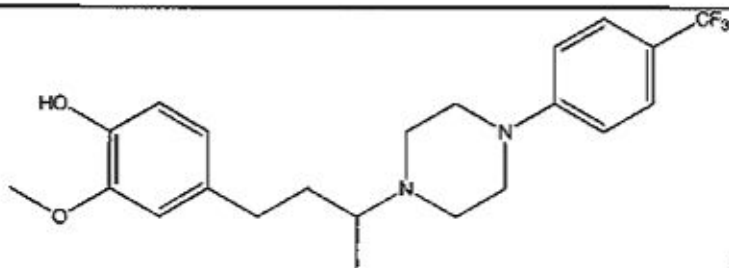
;



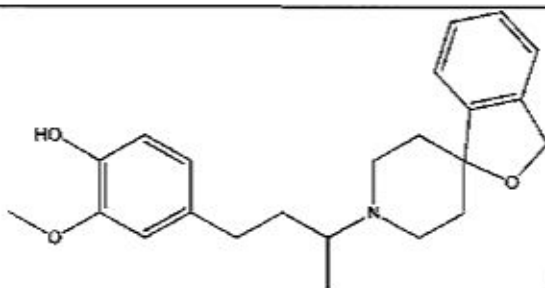
;



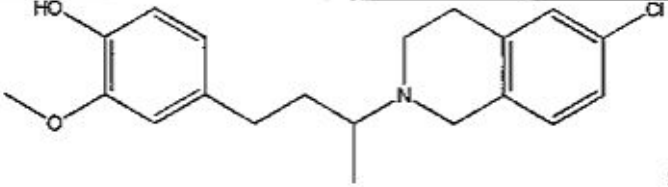
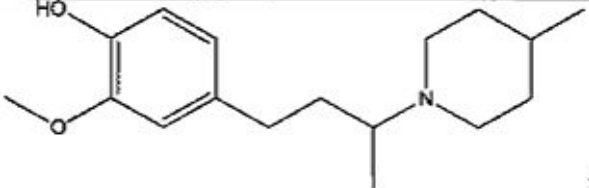
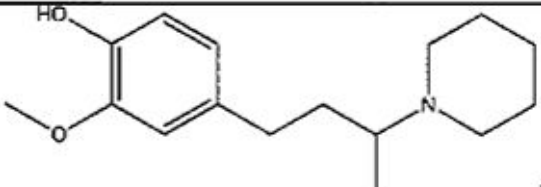
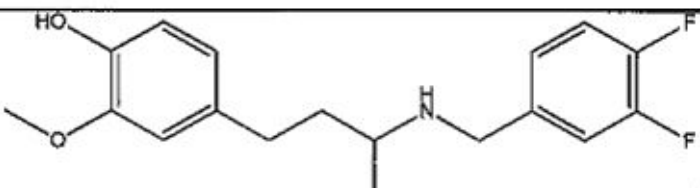
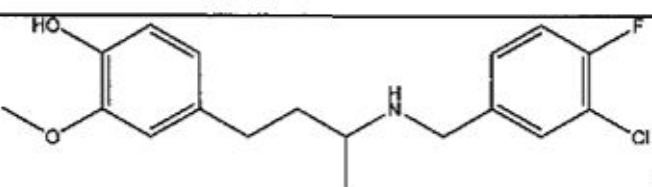
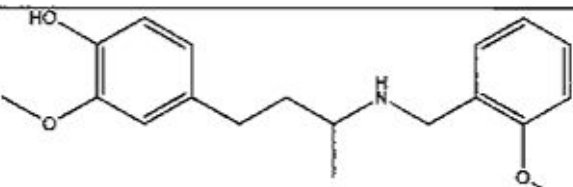
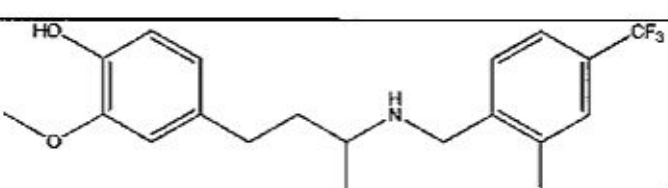
;

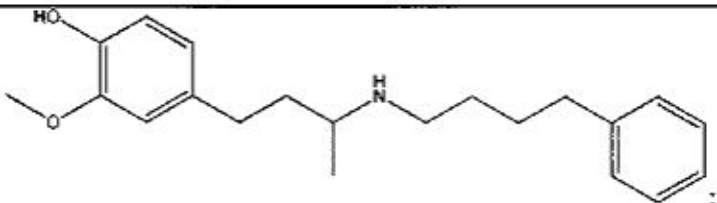
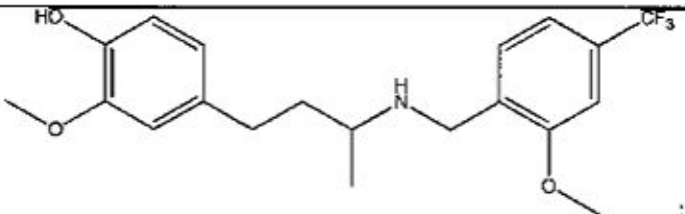
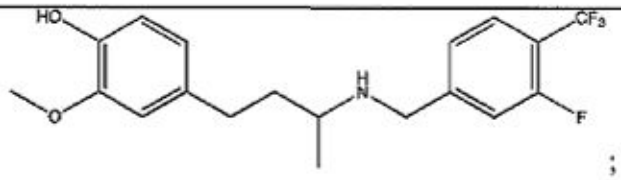
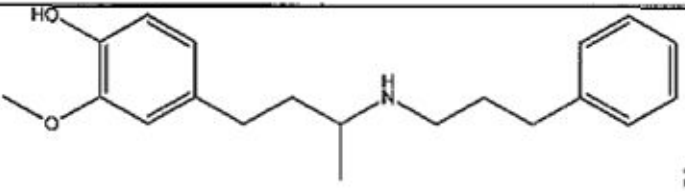
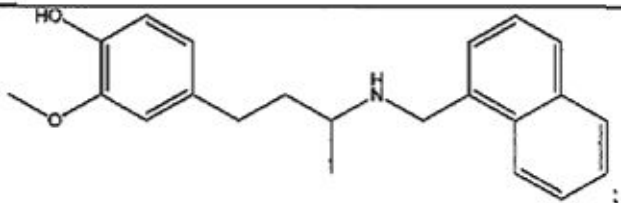
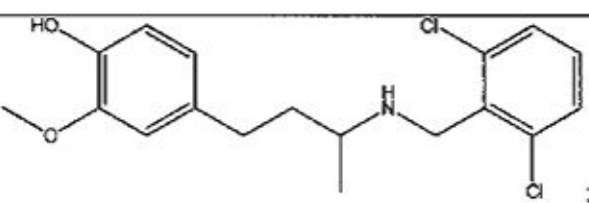
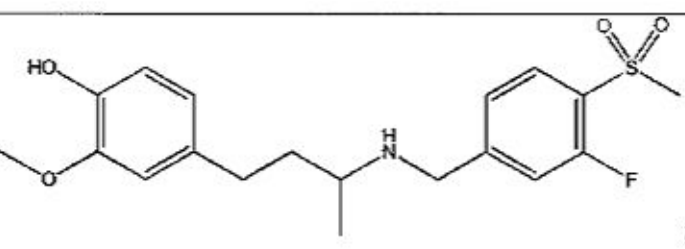


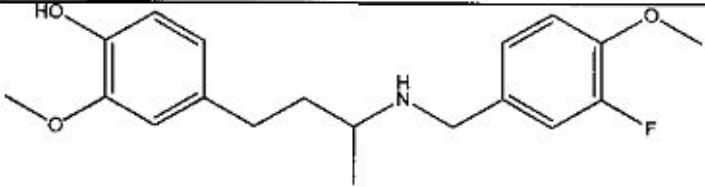
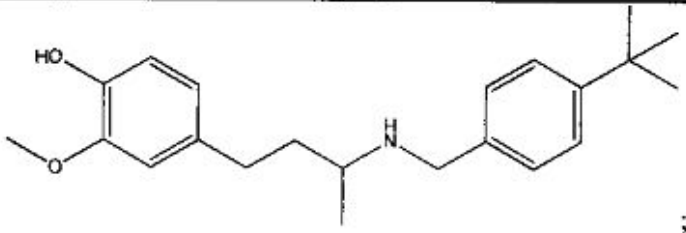
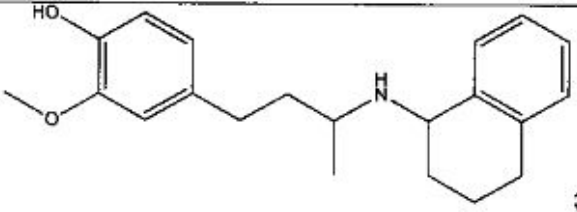
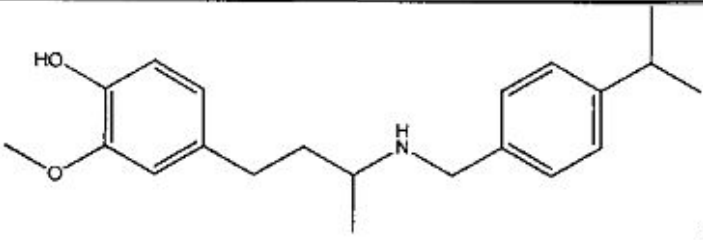
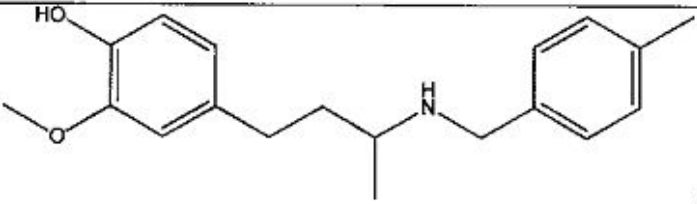
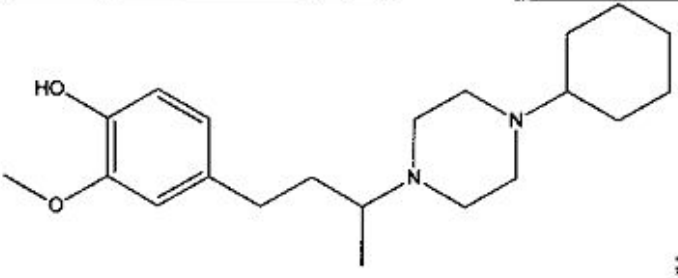
;

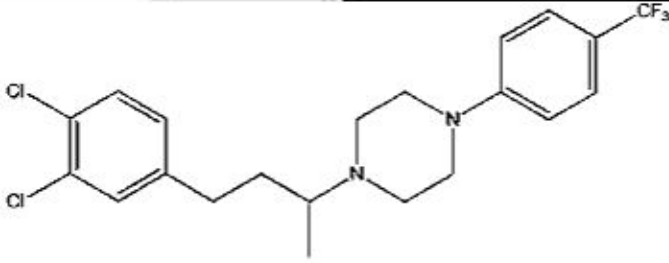
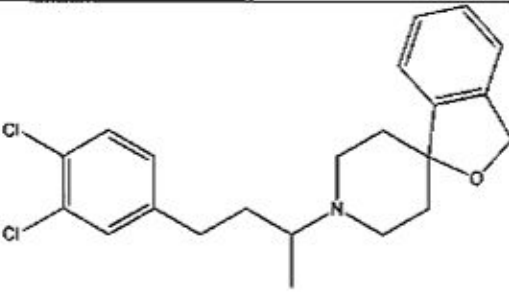
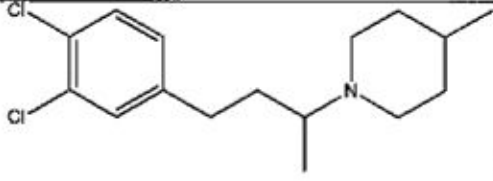
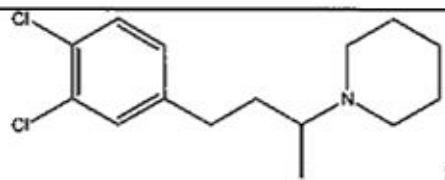
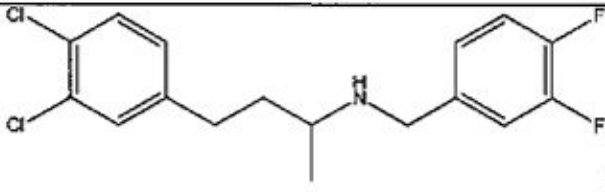
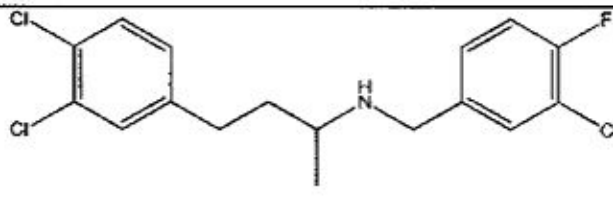
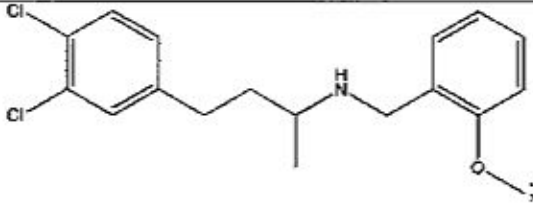


;

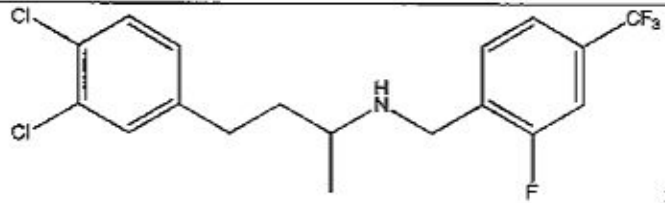
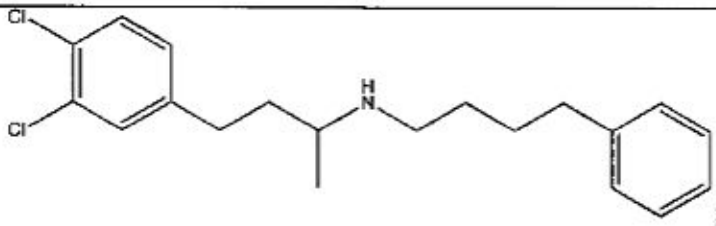
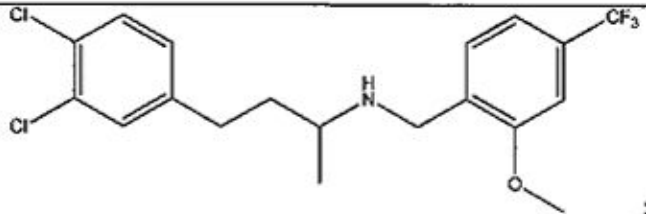
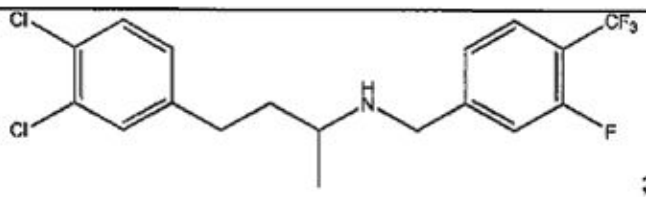
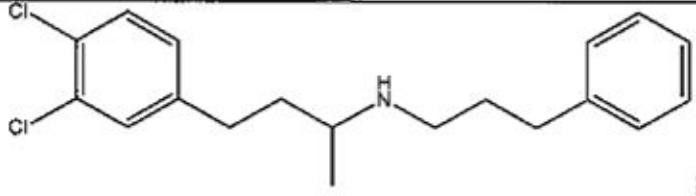
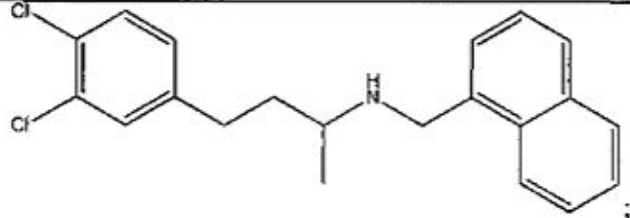
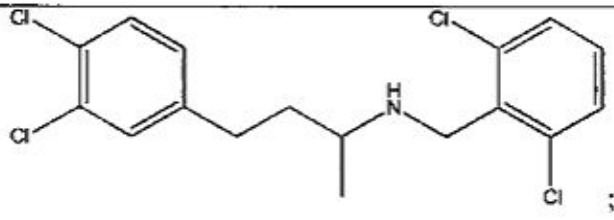
	;
	;
	;
	;
	;
	;
	;

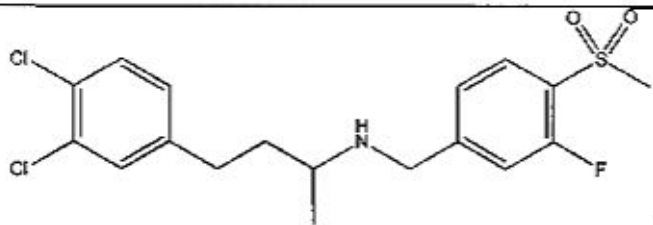
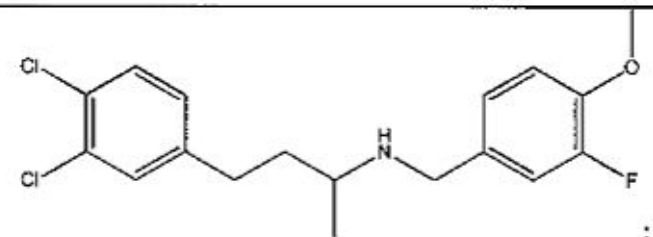
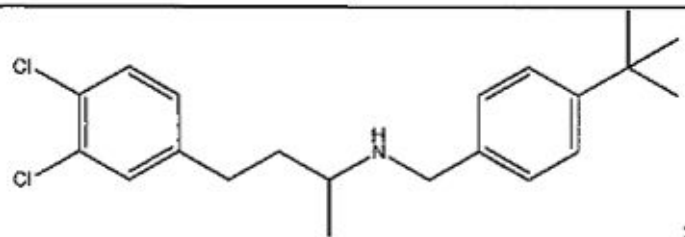
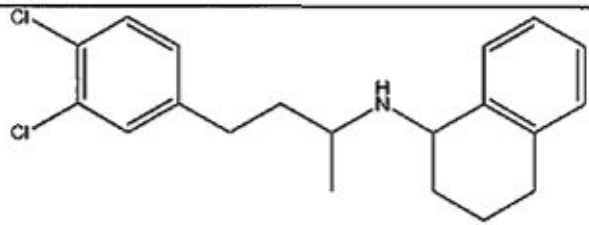
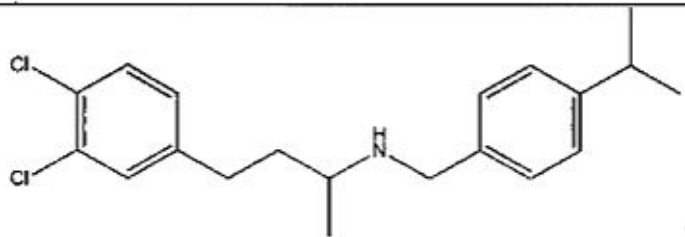
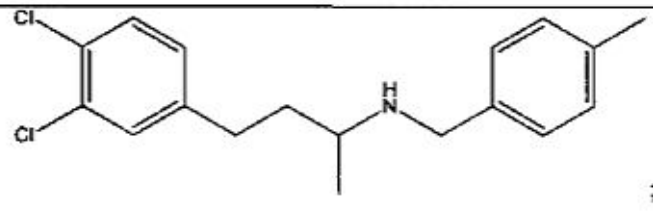








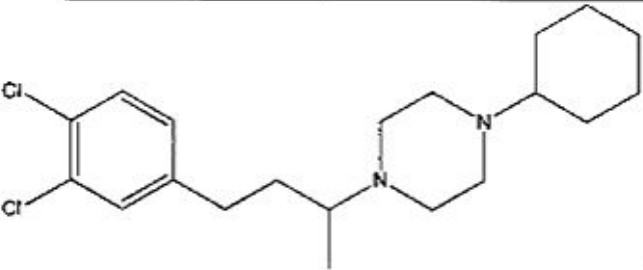
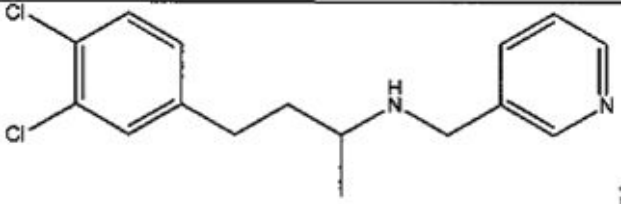
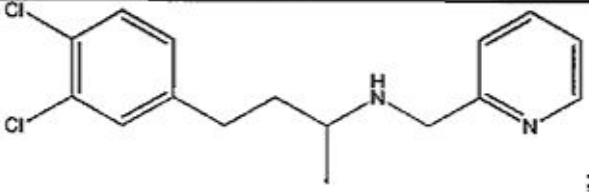
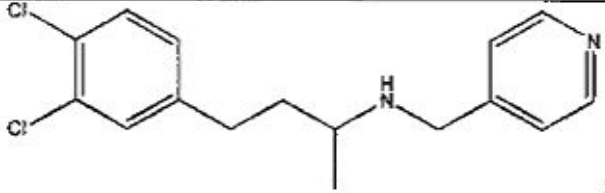
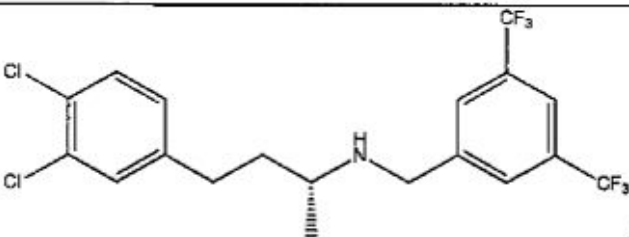
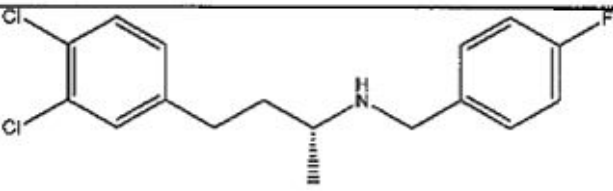
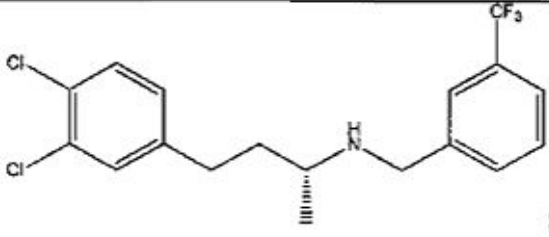







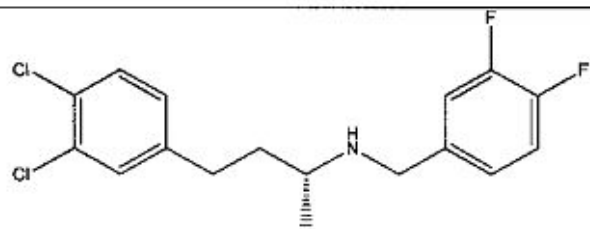
	;
	;
	;
	;
	;
	;
	;



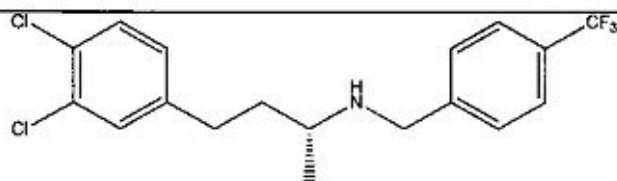








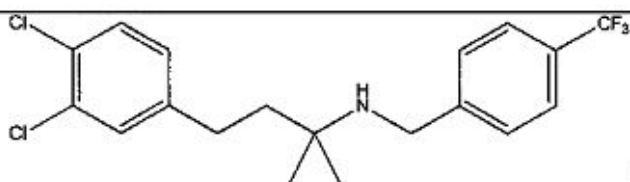
	;
	;
	;
	;
	;
	;
	;



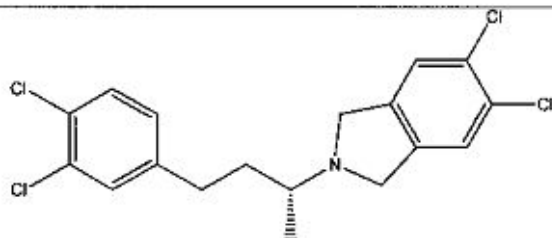
;



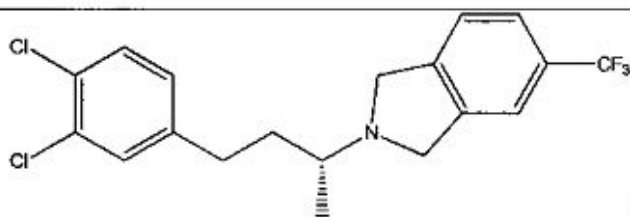
;



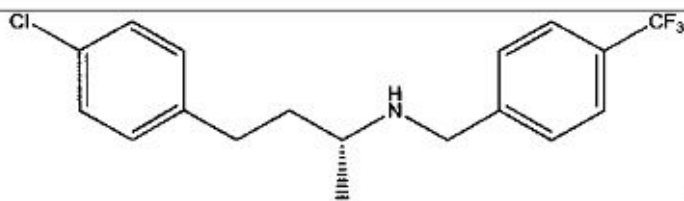
;



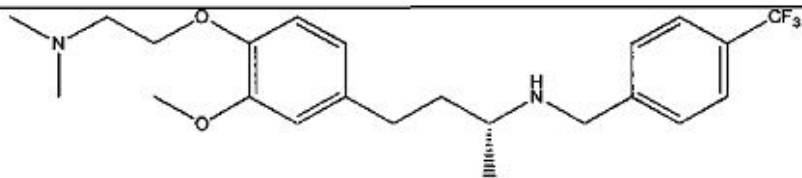
;



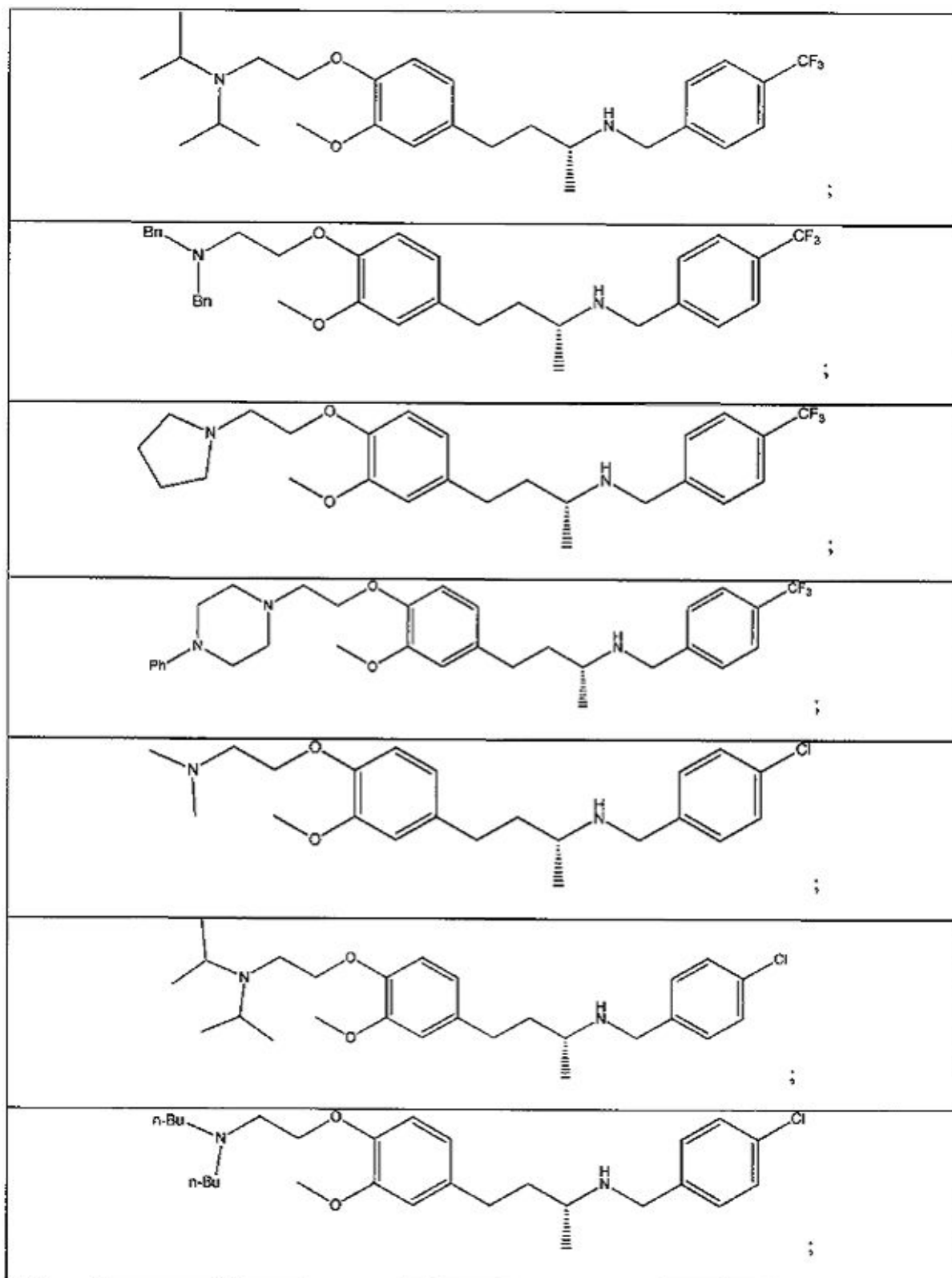
;

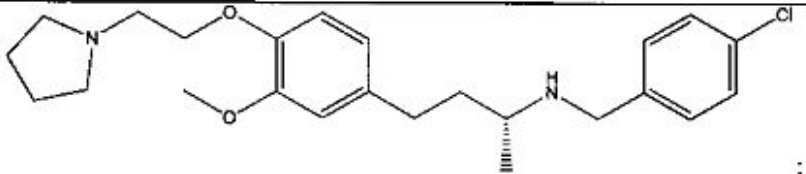
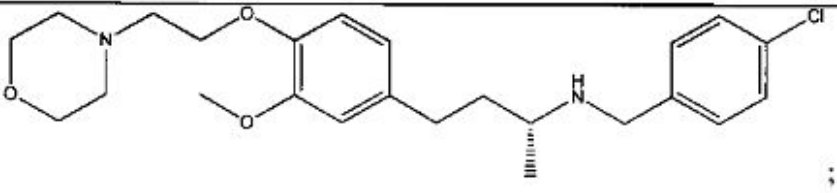
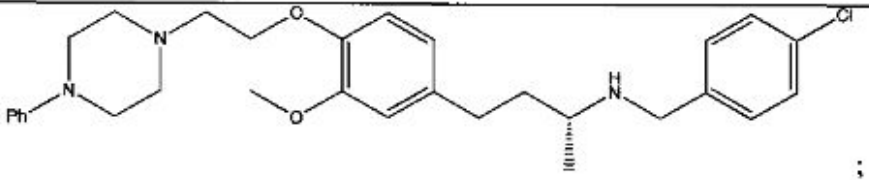
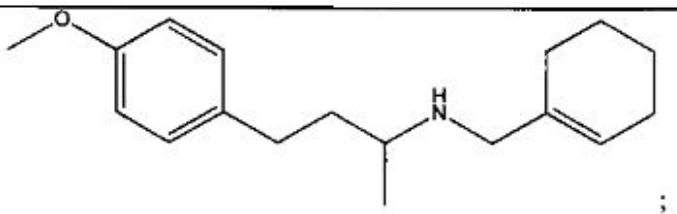
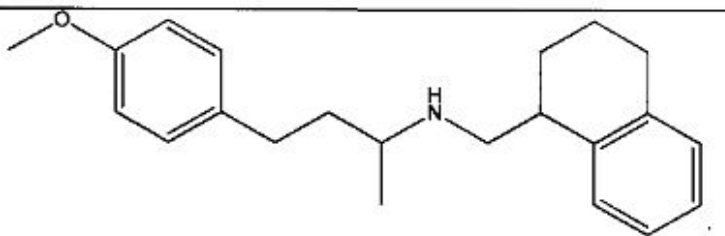
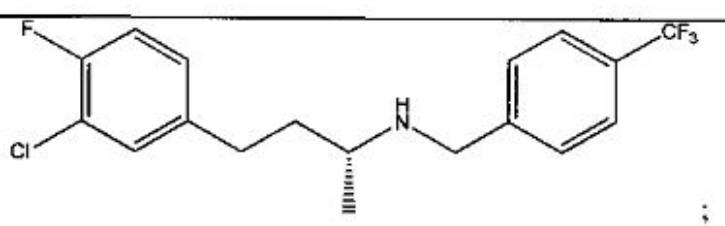
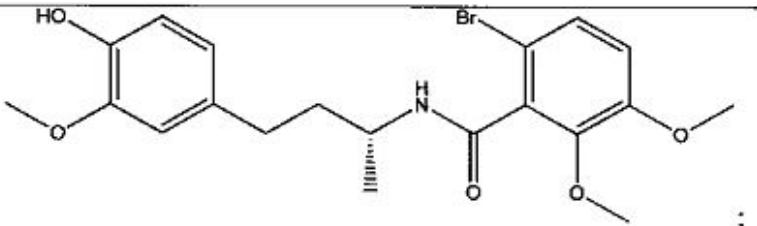


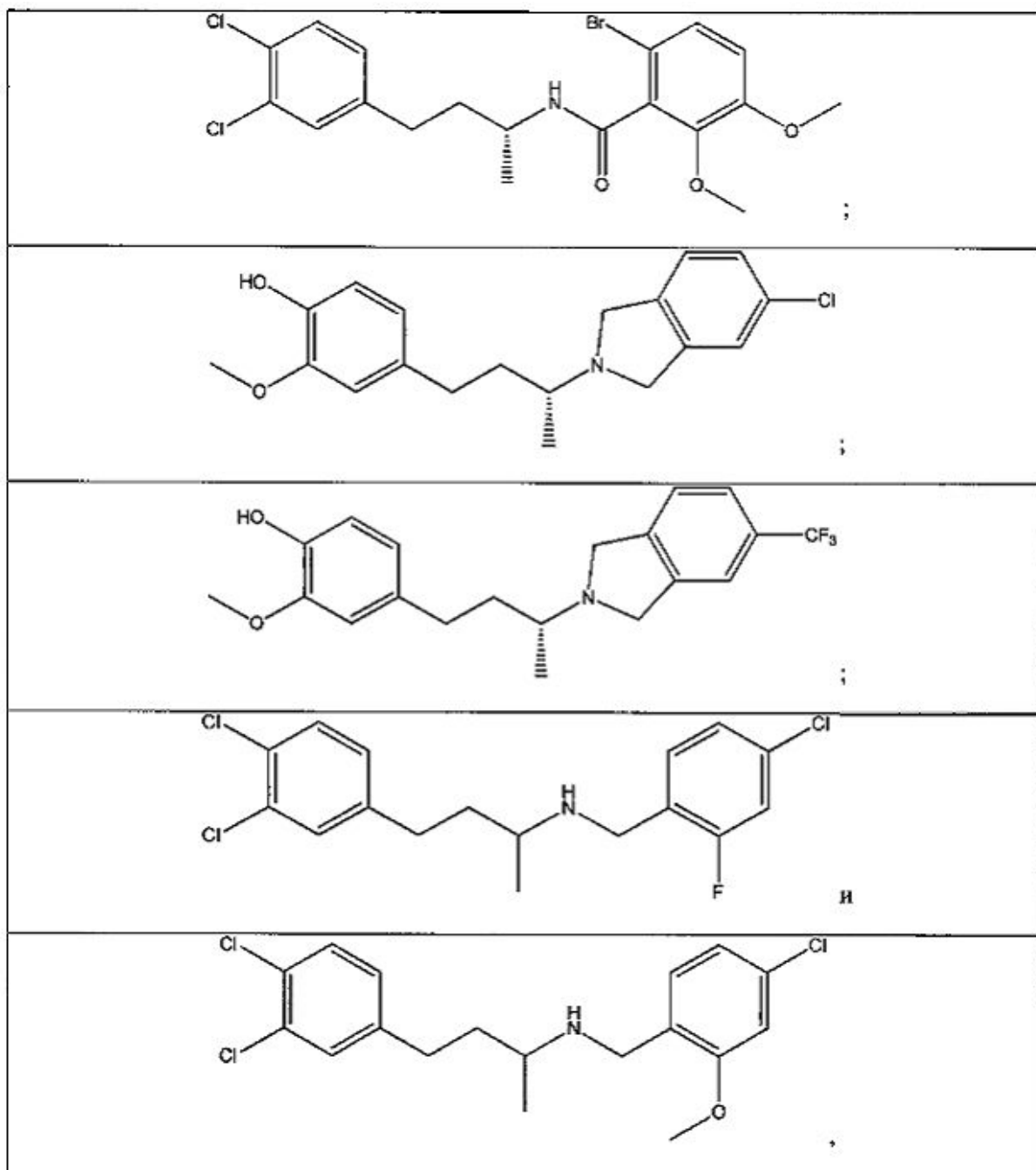
;



;

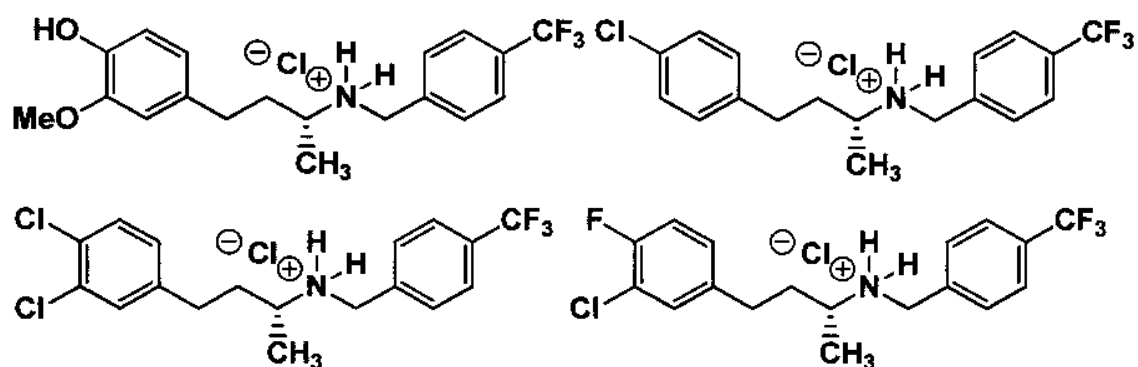


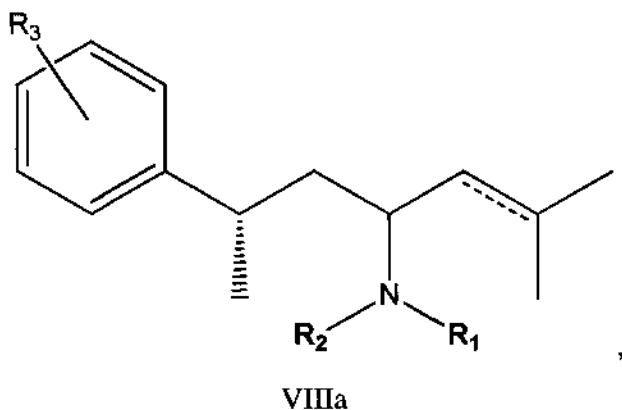


и его фармацевтически приемлемые соли.

10. Соединение по п. 9, выбранное из



11. Соединение формулы VIIa:



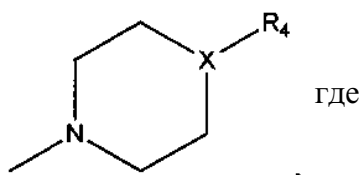
где:

— представляет собой простую связь или двойную связь;

R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-галогеналкил, незамещенный бензил или бензил, замещенный галогеном, C<sub>1-6</sub>-алкилом или C<sub>1-6</sub>-галогеналкилом;

R<sub>2</sub> представляет собой H, или

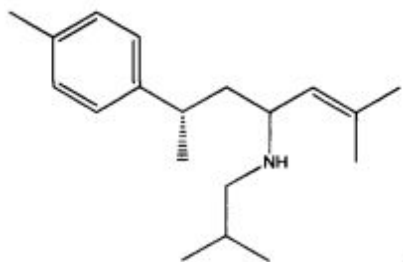
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом азота образуют кольцо



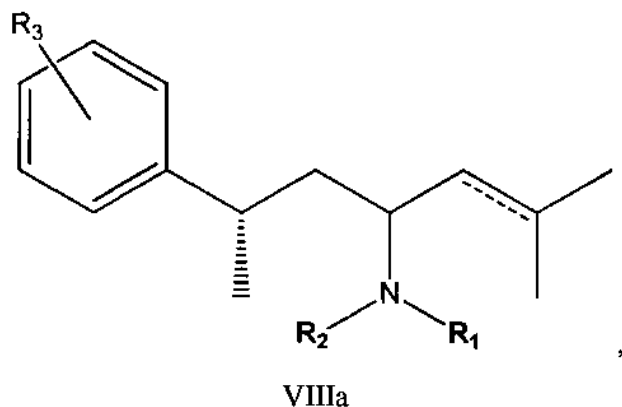
X представляет собой CH, N или O, и

R<sub>4</sub> отсутствует или представляет собой H, C<sub>1-6</sub>-алкил, или незамещенный фенил, или фенил, замещенный галогеном, C<sub>1-6</sub>-алкилом или C<sub>1-6</sub>-галогеналкилом; и

R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси, и его фармацевтически приемлемые соли, при условии исключения следующей рацемической смеси соединений:



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



где:

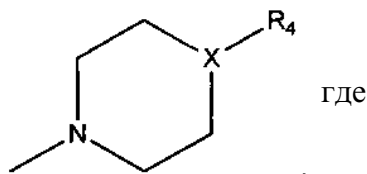
— представляет собой одинарную связь или двойную связь;



R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-галогеналкил, незамещенный бензил или бензил, замещенный галогеном, C<sub>1-6</sub>-алкилом или C<sub>1-6</sub>-галогеналкилом;

R<sub>2</sub> представляет собой H, или

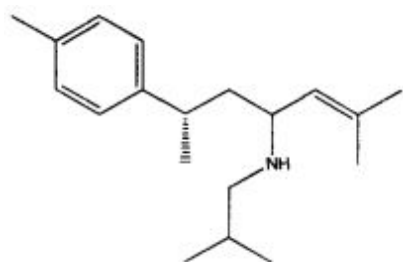
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом азота образуют кольцо



X представляет собой CH, N или O, и

R<sub>4</sub> отсутствует или представляет собой H, C<sub>1-6</sub>-алкил, или незамещенный фенил, или фенил, замещенный галогеном, C<sub>1-6</sub>-алкилом или C<sub>1-6</sub>-галогеналкилом; и

R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил, галоген или C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси, и его фармацевтически приемлемые соли, при условии исключения следующей рацемической смеси соединений:



и отдельных соединений, на которые она разделяется.

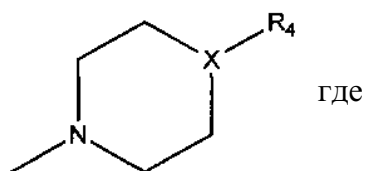
13. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что:

===== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

R<sub>1</sub> представляет собой изобутил, бензил или бензил, замещенный хлором, метилом или CF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой H, или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом азота образуют кольцо

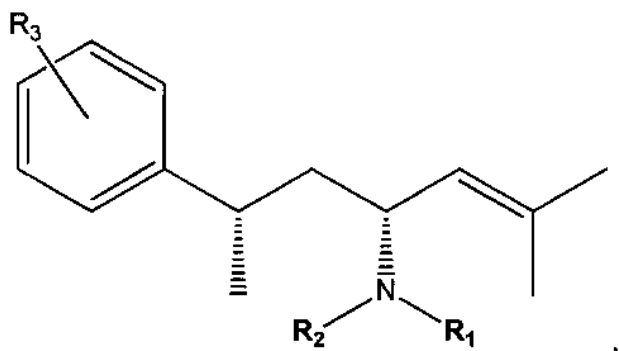


X представляет собой CH, N или O, и

R<sub>4</sub> отсутствует или представляет собой H, изопропил или незамещенный фенил; и

R<sub>3</sub> представляет собой орто-Ме, мета-Ме, пара-Ме, пара-F, пара-OCF<sub>3</sub>, и его фармацевтически приемлемые соли.

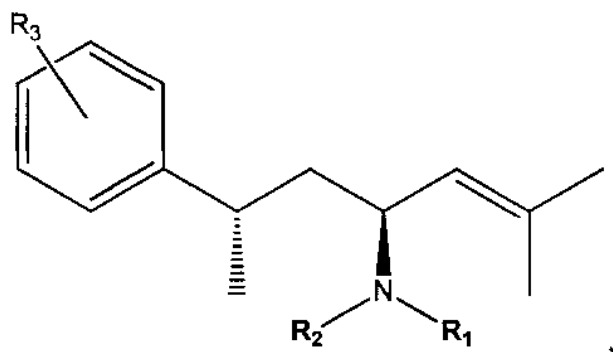
14. Соединение по п. 11, имеющее Формулу VIIIb:



**VIIIb**

где  $R_1$ - $R_3$  соответствуют определению, приведенному в п. 11, и его фармацевтически приемлемые соли.

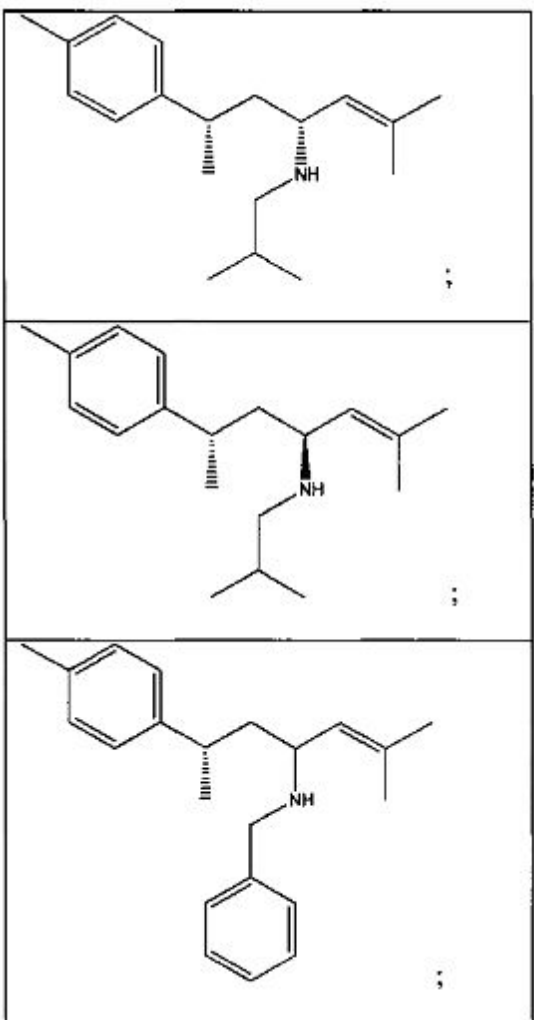
15. Соединение по п. 11, имеющее Формулу VIIIc:

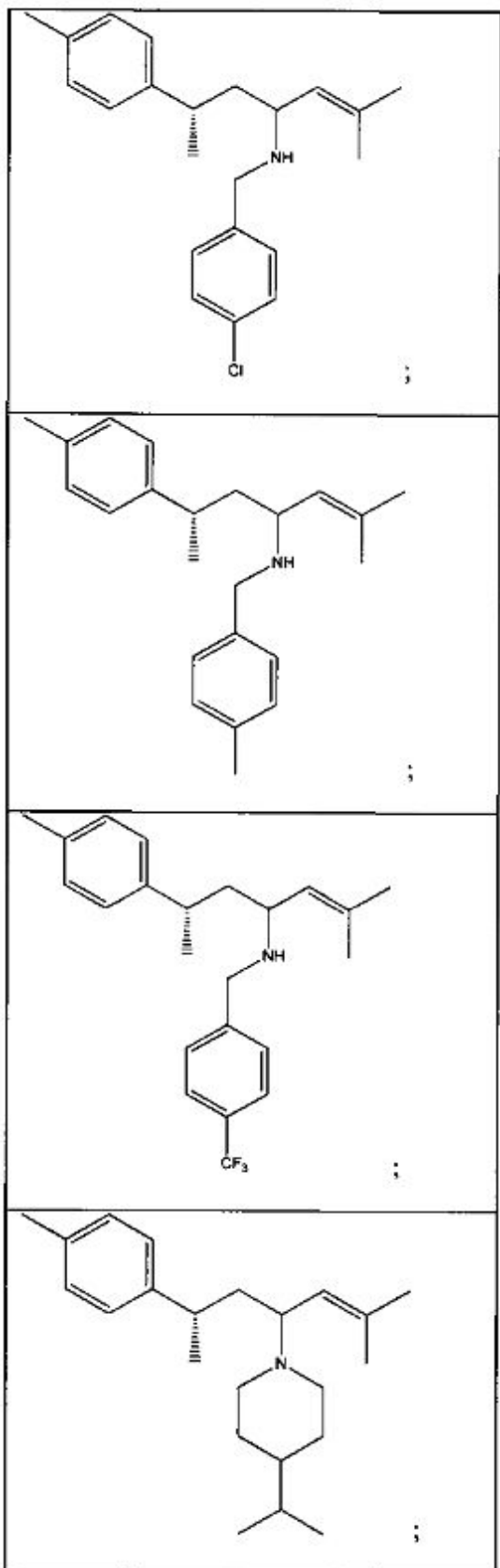


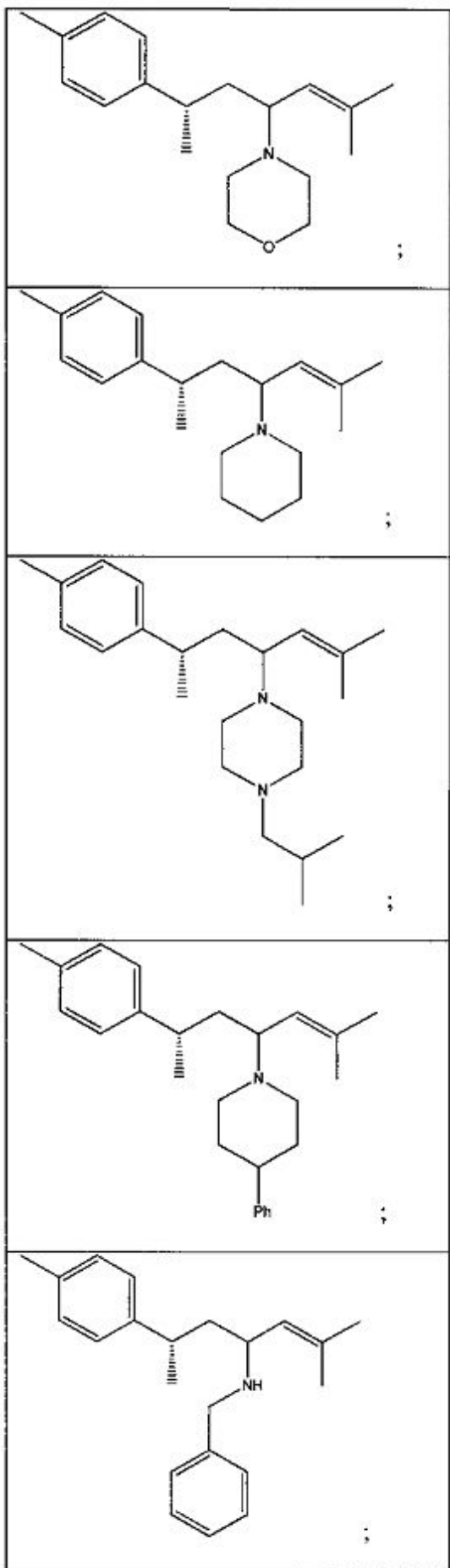
**VIIIc**

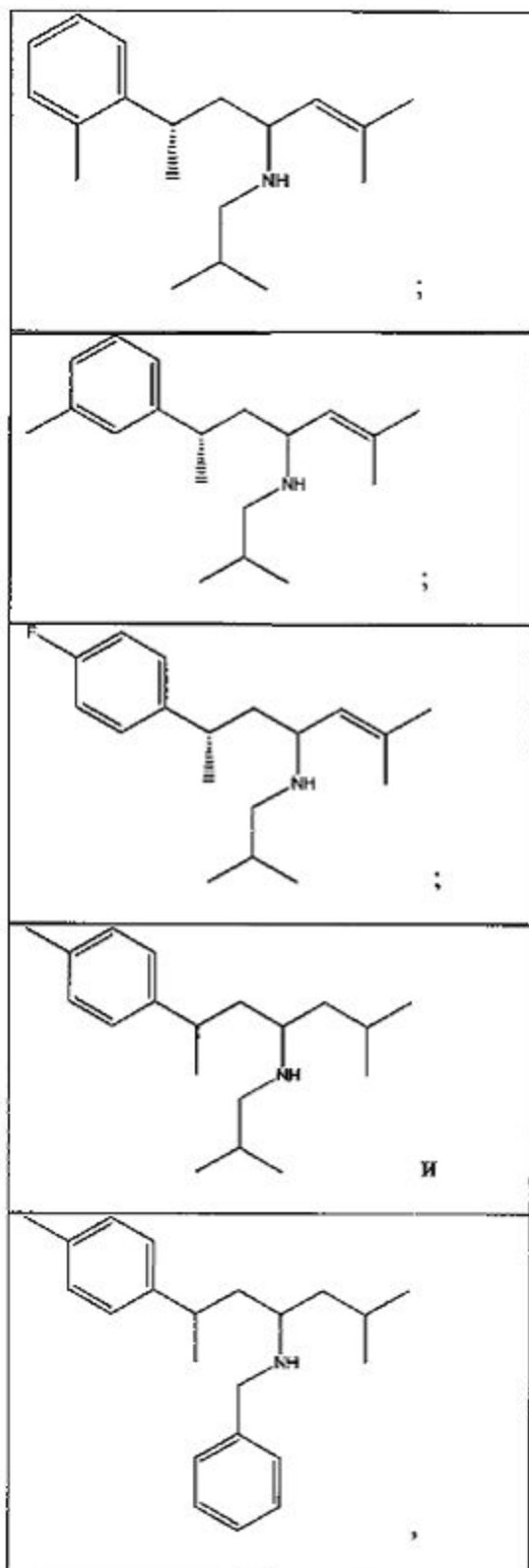
где  $R_1$ - $R_3$  соответствуют определению, приведенному в п. 11, и его фармацевтически приемлемые соли.

16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



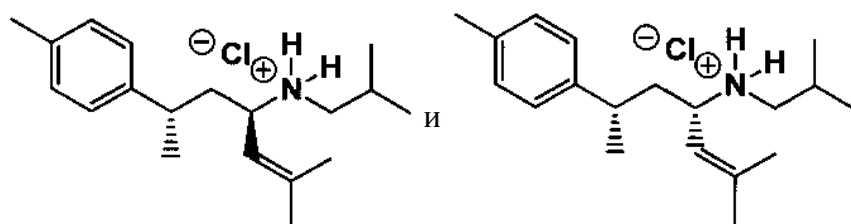




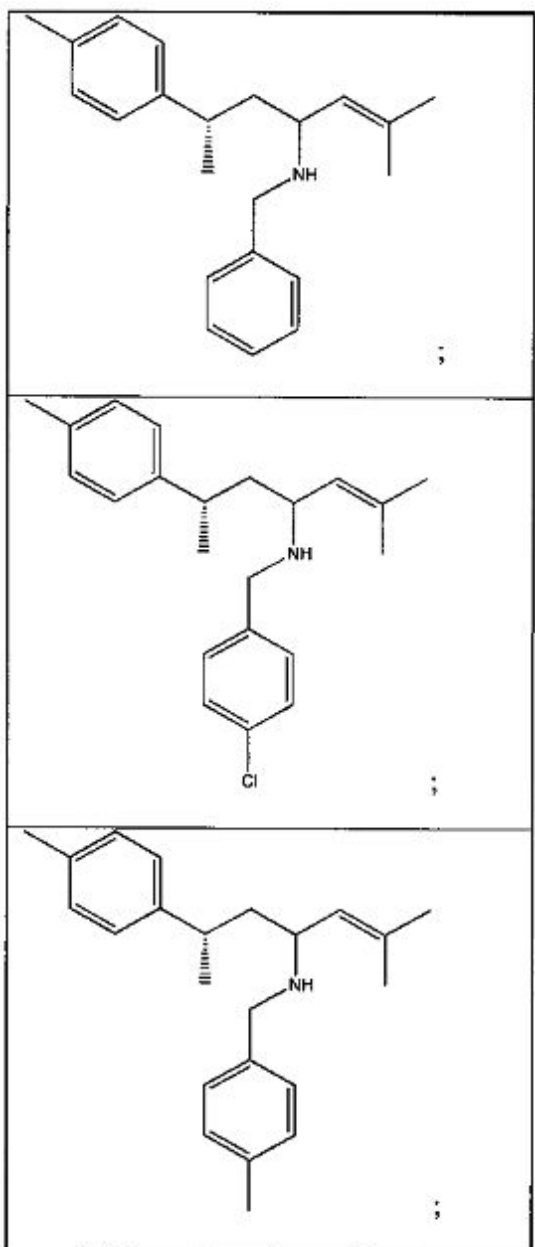


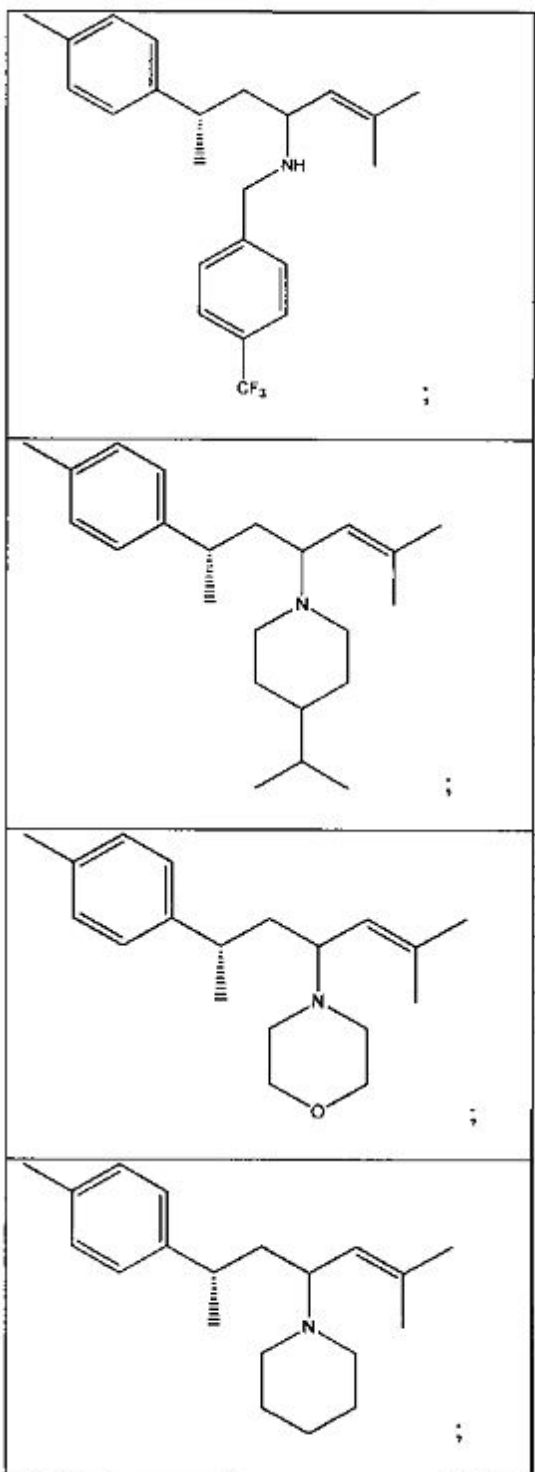
и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

17. Соединение по п. 16, выбранное из

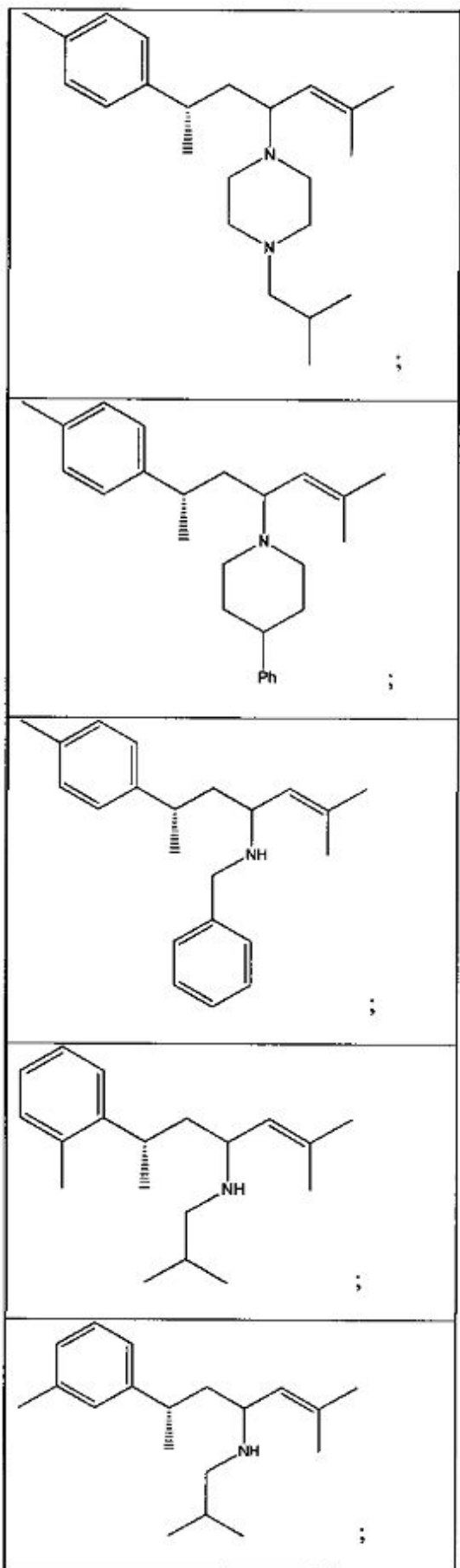


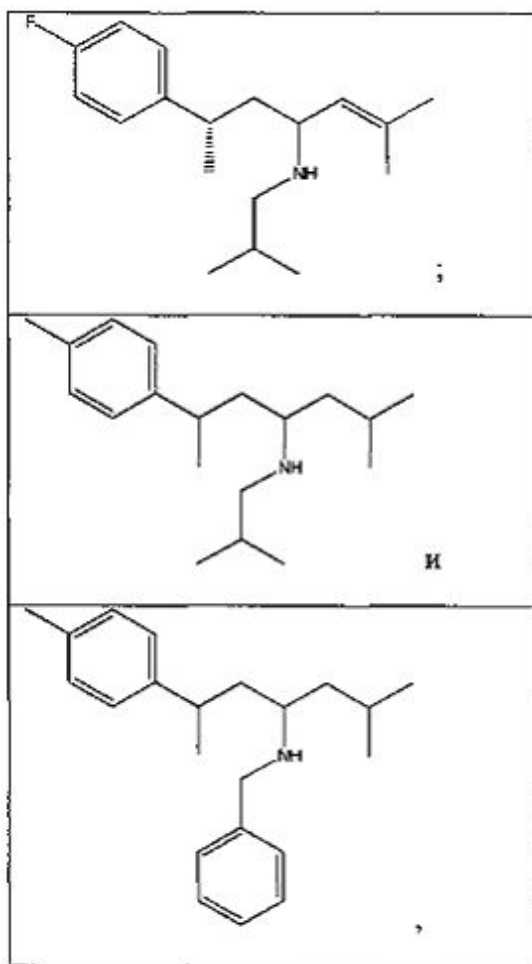
18. Соединение по п. 16, выбранное из группы, состоящей из:











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 мембранного транспорта в указанной клетке, при этом указанная недостаточность мембранного 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:

(a) 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;

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

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

(d) 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:

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:

(a) 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;

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

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

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

RU 2014111079 A

RU 2014111079 A