



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.12

(21) Номер заявки
201650139

(22) Дата подачи заявки
2015.06.02

(51) Int. Cl. C07D 207/267 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СУДОРОГ И ДРУГИХ РАССТРОЙСТВ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

(31) 62/006,515

(32) 2014.06.02

(33) US

(43) 2017.07.31

(86) PCT/CA2015/050507

(87) WO 2015/184542 2015.12.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЕТОГЕН ИНК. (CA)

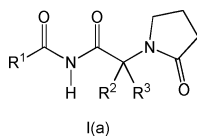
(CA), Робинсон Гари Л.в.г. (US),
Нагиредди Джейпал Р. (CA)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU)

(72) Изобретатель:
Арауджо Джозеф А., Андрес Джон С.,
Аннеди Субхаш С., Хиггинс Гай А.,
Милграм Нортон В., Эстей Паула Й.

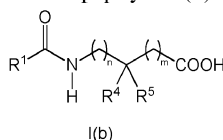
(56) ES-2326355
CA-2740087
CA-2873016
CA-2577490
CA-A1-2740087
CA-A1-2873016
CA-A1-2577490

(57) Изобретение относится к новым соединениям, содержащим фрагмент, который обеспечивает метаболическое образование кетонов, связанных с потенцированным кетоном противоэпилептическим лекарством, к композициям, содержащим указанные соединения, и к их применению, например, для лечения эпилепсии и других заболеваний, расстройств или патологических состояний ЦНС. В частности, патент включает соединение формулы I(a)



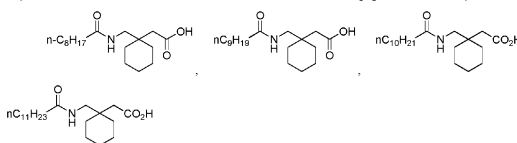
I(a)

где R¹ выбран из C₄₋₁₅алкила, C₄₋₁₅алкенила, C₃₋₁₀циклоалкиленC₁₋₁₀алкила, C₅₋₁₀циклоалкениленC₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₀циклоалкиленC₂₋₁₀алкенила и C₅₋₁₀циклоалкениленC₂₋₁₀алкенила; и R² и R³, каждый независимо, выбраны из H, C₁₋₈алкила и C₂₋₈алкенила; или R² и R³ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C₃₋₁₀циклоалкан или C₅₋₁₀циклоалкен; соединение формулы I(b)



I(b)

где каждый из n и m равен 1; R¹ выбран из C₆₋₁₂алкила, C₆₋₁₂алкенила, C₃₋₈циклоалкиленC₁₋₈алкила и C₃₋₈циклоалкиленC₂₋₈алкенила; и R⁴ является H и R⁵ является C₁₋₈алкилом, а также следующие соединения:



Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет по рассматриваемой одновременно предварительной заявке на патент США № 62/006515, поданной 2 июня 2014 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящая заявка относится к новым соединениям, содержащим фрагмент, который обеспечивает метаболическое образование кетонов, связанных с потенцированным кетоном противосудорожным лекарством, а также относится к композициям, содержащим указанные соединения, и к их применению, например, для лечения эпилепсии, судорог и/или других расстройств или патологических состояний центральной нервной системы.

Уровень техники

Эпилепсией является неврологическое состояние, которое обуславливает предрасположенность людей к судорогам. Судорогой является изменение чувствительности, сознания или поведения, обусловленное кратковременным электрическим возмущением в головном мозге. Судороги варьируются от кратковременного нарушения восприятия до коротких периодов бессознательного состояния или от начинающихся припадков до конвульсий (Fisher et al., *Epilepsia* 46: 470-472, 2005). Некоторые люди страдают только от одного вида судорог. Другие страдают более чем от одного типа. Все судороги обусловлены одним и тем же: внезапным изменением способа передачи электрических сигналов между клетками головного мозга.

Во время эпилепсии возникает распространение высокочастотного непрерывного разряда импульсов, называемое судорогой. Тяжесть и симптомы судороги зависят от локализации первоначальной очаговой точки, продолжительности судороги, частоты разрядов и протяженности распространения. В сущности, ощущения пациента во время судороги зависят от того, в каком месте головного мозга начинается эпилептическая активность, а также от степени и скорости ее распространения. Во время эпилептического приступа нейроны могут возбуждаться до 500 раз в секунду, что более чем в шесть раз превышает нормальную частоту, составляющую около 80 раз в секунду. Начало эпилепсии определяют как состояние, характеризующееся рецидивирующими, неспровоцированными приступами.

Существует более 40 различных типов судорог, варьирующихся от судорог, которые протекают совершенно незаметно для других, до тонико-клонических припадков, которые включают мышечное сокращение, неконтролируемые конвульсии и потерю сознания. Знание типа судорог, которым страдает человек, имеет практическое применение, поскольку позволяет определить, какое противосудорожное средство (AED) наиболее вероятно принесет положительный эффект. Однако выбор AED зависит также от некоторых других факторов, включая возраст и пол пациента, требования к соблюдению пациентом инструкций по приему препарата и наличия трудноизлечимых эпилептических синдромов. Причины эпилепсии могут быть классифицированы на три категории: Симптоматическая эпилепсия имеет известную причину, такую как структурная патология головного мозга, включая травму головы, родовую травму, цереброваскулярные расстройства, анексию головного мозга и опухоли головного мозга. Идиопатическая эпилепсия не имеет однозначной первопричины внезапного возникновения судорог, хотя полагают, что способствующим фактором может быть низкий судорожный порог. Криптогенная эпилепсия может быть симптоматической или идиопатической. Указанная форма эпилепсии, предположительно, является симптоматической формой скрытой причины неизвестной этиологии, хотя, в отличие от идиопатической эпилепсии, ее начало не связывают с низким судорожным порогом.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств, которым страдают приблизительно 3,3 миллиона пациентов в Северной Америке, а количество новых случаев составляет почти 200000 в год (Banerjee et al., *Epilepsy Res.* 85: 31-45, 2009 и *Epilepsy Prevalence, Incidence and Other Statistics* (2011)). С момента появления барбитуратов в качестве первой противосудорожной терапии было открыто и разработано множество лекарств для лечения данного расстройства. Однако, несмотря на доступность многих возможных вариантов лечения, большое количество пациентов не восприимчивы к противосудорожному лечению: пациенты либо не отвечают на какое-либо медикаментозное лечение, либо имеют слабый ответ с продолжающимися приступами.

В настоящее время лечение эпилепсии является симптоматическим, т.е. ориентировано на снижение или исключение судорожного ответа. Несмотря на то, что за последние 15 лет в серийное производство запущены многие новые AED с улучшенным контролем судорог и уменьшенными побочными эффектами, сохраняется существенная неудовлетворенная медицинская потребность в лечении эпилепсии. Успешное лечение эпилепсии все еще остается важной проблемой, что демонстрируется тем фактом, что, несмотря на применение различных комбинаций AED, 20-25% пациентов с эпилепсией являются невосприимчивыми к современным препаратам. Следовательно, существует постоянная потребность в открытии и разработке эффективных лекарств или синергетических комбинаций лекарств для лечения эпилепсии.

После того как было установлено, что в состоянии натошак частота возникновения приступов у пациентов с эпилепсией может снижаться, было сделано предположение, что это обусловлено выработкой кетонов при переключении метаболизма с углеводов на липиды. Хотя метаболизм глюкозы является

главным источником энергии для головного мозга, метаболизм кетонов обеспечивает альтернативный путь, который обычно возникает при голодании. Кетоновые тела являются естественным эндогенным источником энергии, вырабатываемым главным образом печенью в результате мобилизации эндогенной жировой ткани и используемым внепеченочными тканями (головным мозгом, сердцем, почками, мышцами и т.д.).

Кетогенная диета была введена в 1920-х в виде рациона с высоким содержанием жиров, который обеспечивает выработку повышенных концентраций кетоновых тел в плазме (Maalouf et al., *Brain Res Rev.* 59: 293-315, 2009 и Hartman et al., *Pediatr Neurol.* 36: 281-292, 2007). Подтверждено, что такая диета является эффективной для многих пациентов, не отвечающих на обычное лечение, и она остается главным или дополнительным средством лечения пациентов, резистентных к лекарственным препаратам. Исследования показали, что указанная диета является эффективным противосудорожным средством лечения животных (Hartman et al., *Pediatric Neurol.* 36: 281-292, 2007), а также людей. Однако такая диета является неприятной на вкус, и нарушение диеты приводит к возврату или усилению приступов. Кроме того, последствия приема пищи с высоким содержанием жиров могут быть существенными для здоровья.

Исследования показали, что некоторые кетоны, вырабатываемые в организме животных и людей, обладают противосудорожной активностью в моделях на животных (Hartman et al., *Epilepsia* 49: 334-339, 2008 и Likhodii et al., *Ann. Neurol.* 54:219-226, 2003). Несмотря на то, что противосудорожный потенциал кетонов хорошо обоснован, признано, что открытие способа трансляции указанной активности на терапию затруднительно. Типичные кетоновые тела, такие как ацетон, имеют очень короткое время жизни и быстро выводятся из организма, что обуславливает нецелесообразность их применения в качестве терапевтических препаратов. К исследованиям в данной области относятся работы, демонстрирующие, что определенные жирные кислоты со средней длиной цепи, такие как каприловая кислота (октановая кислота), которые могут быть метаболизированы до кетонов, обладают противосудорожными свойствами (Chang et al., *Neuropharmacology* 69: 1-10, 2013). Соответственно, было показано, что каприловая кислота, которую используют в кетогенной диете со свободными жирными кислотами со средней длиной цепи, обладает противосудорожным действием (Wlaz et al., *Neuropharmacology* 62: 1882-1889, 2012).

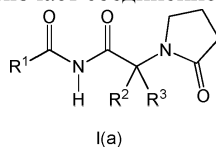
Некоторые кетоны демонстрировали способность усиливать противосудорожную активность некоторых, но не всех, противоэпилептических лекарств (Likhodii et al., *Ann. Neurol.* 54: 219-226, 2003 и Zarnowska et al., *Epilepsia* 50: 1132-1140, 2009). Такой же эффект наблюдали для каприловой кислоты (Wlaz et al., *Neuropharmacology* 62: 1882-1889, 2012).

Тот же механизм, который обуславливает противосудорожную активность, может обеспечивать также благоприятный когнитивный эффект. Например, было показано, что обогащение пищи каприловой кислотой существенно улучшает когнитивную деятельность собак породы бигль (Pan et al., *British Journal of Nutrition* 103: 1746-1754, 2010). Аналогичное улучшение когнитивной функции после приема жирных кислот со средней длиной цепи описано у пациентов с диабетом (Page et al., *Diabetes* 58: 1237-1244, 2009). Кроме того, известен эффект улучшения когнитивной функции для соединений с атипичной противосудорожной активностью, таких как пираретам, анираретам, и широко применяемого противоэпилептического препарата левитирацетам (Malykh and Sadaie *Drugs* 70: 287-312, 2010 и Genton and Vleyman *Epileptic Disorders* 2: 99-105, 2000).

Сущность изобретения

В исследованиях, представленных в настоящей заявке, получены и описаны соединения, содержащие фрагмент, который обеспечивает метаболическое образование кетонов, связанных с потенцированным кетоном противоэпилептическим лекарством. Соединения, согласно настоящей заявке, снижают частоту возникновения судорог у мышей CD-1, которых стимулировали электрическим раздражителем для провокации психомоторного приступа.

Соответственно, настоящая заявка включает соединение формулы I(a)



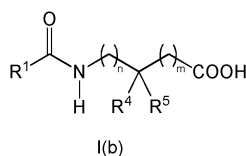
где R¹ является C₄₋₁₅алкилом, C₄₋₁₅алкенилом, C₃₋₁₀циклоалкиленC₁₋₁₀алкилом, C₅₋₁₀циклоалкиленC₁₋₁₀алкилом, C₃₋₁₀циклоалкиленC₂₋₁₀алкенилом или C₅₋₁₀циклоалкиленC₂₋₁₀алкенилом; и

R² и R³, каждый независимо, выбраны из H, C₁₋₈алкила и C₂₋₈алкенила; или

R² и R³ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C₃₋₁₀циклоалкан или C₅₋₁₀циклоалкен,

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В другом варианте воплощения соединение является соединением формулы I(b):



где n и m, каждый равен 1;

R¹ выбран из C₆₋₁₂алкила, C₆₋₁₂алкенила, C₃₋₈циклоалкиленC₁₋₈алкила и C₃₋₈циклоалкиленC₂₋₈алкенила; и

R⁴ является H и R⁵ является C₁₋₈алкилом;

или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом.

Настоящая заявка включает также композицию, содержащую одно или более соединений согласно настоящей заявке и носитель. В одном из вариантов воплощения композицией является фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений согласно настоящей заявке и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте воплощения соединения согласно настоящей заявке используют в качестве лекарственных средств. Соответственно, настоящая заявка включает также одно или более соединений согласно настоящей заявке для применения в качестве лекарственного средства. Настоящая заявка включает способ лечения одного или более заболеваний, расстройств или патологических состояний ЦНС, выбранных из эпилепсии, неэпилептических судорог, когнитивной дисфункции, когнитивного функционирования, тревожного расстройства и хронической боли, включающий введение одного или более соединений согласно настоящей заявке субъекту, нуждающемуся в этом. В частности, настоящая заявка включает способ лечения эпилепсии, представляющий собой введение одного или более соединений согласно настоящей заявке субъекту, нуждающемуся в этом.

Другие отличительные признаки и преимущества настоящей заявки станут понятны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, демонстрирующие варианты воплощения настоящей заявки, представлены лишь для иллюстрации, а объем формулы изобретения не ограничен указанными вариантами воплощения и его следует понимать в самой широкой интерпретации, соответствующей данному описанию в целом.

Описание чертежей

Далее варианты воплощения настоящей заявки описаны более подробно со ссылкой на прикрепленные чертежи.

На фиг. 1 представлен график, демонстрирующий влияние увеличивающихся доз соединения 4 (150, 300 или 600 мг/кг IP; или 600 мг/кг перорально; за 1 ч до лечения) на частоту возникновения психомоторных приступов у мышей CD-1 по сравнению с контрольным носителем ("Нос") в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 2 представлен график, демонстрирующий влияние увеличивающихся доз соединения 14 (75, 150, 300 или 600 мг/кг IP или перорально; за 1 ч до лечения) на частоту возникновения психомоторных приступов у мышей CD-1 по сравнению с контрольным носителем ("Нос") в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 3 представлен график, демонстрирующий влияние увеличивающихся доз соединения 21 (75, 150, 300 или 600 мг/кг IP или перорально; за 1 ч до лечения) на частоту возникновения психомоторных приступов у мышей CD-1 по сравнению с контрольным носителем ("Нос") в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 4 представлен график, демонстрирующий влияние увеличивающихся доз соединения 22 (75, 150, 300 или 600 мг/кг IP или перорально; за 1 ч до лечения) на частоту возникновения психомоторных приступов у мышей CD-1 по сравнению с контрольным носителем ("Нос") в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 5 представлен график, демонстрирующий влияние увеличивающихся доз соединения 25 (37,5, 75, 150, 300 или 600 мг/кг IP или перорально; за 1 ч до лечения) на частоту возникновения психомоторных приступов у мышей CD-1 по сравнению с контрольным носителем ("Нос") в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 6 представлен график, демонстрирующий влияние увеличивающихся доз соединения 26 (37,5, 75, 150, 300 или 600 мг/кг IP или перорально; за 1 ч до лечения) на частоту возникновения психомоторных приступов у мышей CD-1 по сравнению с контрольным носителем ("Нос") в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 7 представлен график, демонстрирующий действие соединения 20 (600 мг/кг IP) в сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных максимальным электрошоком (MES) тонических судорог, частота возникновения которых выражена на вертикальной оси в процентах от общей экспериментальной группы, испытанной в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 8 представлен график, демонстрирующий действие соединения 20 в дозах 75, 150, 300 или 600 мг/кг, введенного за 1 ч до стимуляции, а также 300 мг/кг, введенного за 2 и 4 ч до стимуляции, в

сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных 6 Гц психометрических судорог, частота возникновения которых выражена на вертикальной оси в процентах от общей экспериментальной группы, испытанной в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки. Соединение 20 или его носитель вводили пероральным или внутривенным способом введения. Результаты выражены как количество мышей, демонстрирующих по меньшей мере один поведенческий признак, характерный для психомоторной судороги, после каждого предварительного лечения.

На фиг. 9 представлен график, демонстрирующий действие соединения 20 (300 и 600 мг/кг IP) в сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных подкожной инъекцией пентилентетразола (scPTZ) судорог, частота возникновения которых выражена на вертикальной оси в процентах от общей экспериментальной группы, испытанной в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 10 представлен график, демонстрирующий действие предварительного лечения соединением 20 (75 и 300 мг/кг) против судорог, спровоцированных корнеальным (роговичным) kindlingом, в сравнении с контрольным носителем "Нос" в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки. Вертикальная ось представляет оценку судорожной активности после kindlingа по шкале Расина (1972). Таким образом, результаты выражены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения оценки kindlingа после каждого лечения. Соединение 20 вводили IP и пероральными способами. В качестве положительного контроля использовали также вальпроат натрия (VPA, 600 мг/кг IP).

На фиг. 11 представлен график, демонстрирующий действие предварительного лечения соединением 25 (150, 300 и 600 мг/кг IP, и 600 мг/кг перорально) в сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных MES тонических судорог, частота возникновения которых выражена на вертикальной оси в процентах от общей экспериментальной группы, испытанной в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 12 представлен график, демонстрирующий действие предварительного лечения соединением 25 (150, 300 и 600 мг/кг IP, и 600 мг/кг перорально) в сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных scPTZ судорог, частота возникновения которых выражена на вертикальной оси в процентах от общей экспериментальной группы, испытанной в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки. На фиг. 13 представлен график, демонстрирующий действие предварительного лечения соединением 25 (150, 300 и 600 мг/кг IP, и 600 мг/кг перорально) в сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных scPTZ судорог в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки. Вертикальная ось демонстрирует время задержки (с) судороги после инъекции PTZ.

На фиг. 14 представлен график, демонстрирующий действие предварительного лечения соединением 26 (300 и 600 мг/кг IP, и 600 мг/кг перорально) в сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных MES тонических судорог, частота возникновения которых выражена на вертикальной оси в процентах от общей экспериментальной группы, испытанной в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 15 представлен график, демонстрирующий действие предварительного лечения соединением 26 (150, 300 и 600 мг/кг IP, и 600 мг/кг перорально) в сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных scPTZ судорог, частота возникновения которых выражена на вертикальной оси в процентах от общей экспериментальной группы, испытанной в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки.

На фиг. 16 представлен график, демонстрирующий действие предварительного лечения соединением 26 (150, 300 и 600 мг/кг IP, и 600 мг/кг перорально) в сравнении с контрольным носителем ("Нос") против спровоцированных scPTZ судорог в иллюстративном варианте воплощения настоящей заявки. Вертикальная ось демонстрирует время задержки (с) судороги после инъекции PTZ.

Подробное описание

I. Определения.

Если не указано иное, то определения и варианты воплощения, описанные в данном и других разделах, применимы ко всем вариантам воплощения и аспектам настоящей заявки, описанным в настоящем документе, к которым они подходят, как понятно специалистам в данной области техники.

В понимании объема настоящей заявки термин "включающий" и его производные в данном контексте являются неограничивающими терминами, которые определяют наличие указанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или стадий, но не исключают наличия других неуказанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или стадий. Вышесказанное относится также к терминам, имеющим сходное значение, таким как термины "включающий", "имеющий" и их производные. Термин "состоящий" и его производные в данном контексте являются ограничивающими терминами, которые определяют наличие указанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или стадий, но исключают наличие других неуказанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или стадий. Термин "состоящий, по существу, из" в данном контексте означает наличие указанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или стадий, а также тех, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику(-и) признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или стадий. Термины степеней, такие как "по существу", "около" и "приблизитель-

лерода в указанной циклоалкановой группе обозначают числовым индексом " C_{n1-n2} ". Например, термин C_{3-10} циклоалкан означает циклоалкановую группу, имеющую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Если циклоалкановая группа содержит более одной циклической структуры или колец, то циклические структуры конденсированы, связаны мостиком, связаны в спироцикл или связаны одинарной связью.

Термин "циклоалкилен" в данном контексте, используемый отдельно или как часть другой группы, означает двухвалентную циклоалкановую группу.

Термин "циклоалкен" в данном контексте, используемый отдельно или как часть другой группы, означает моно- или бициклическую ненасыщенную алкеновую группу. Количество возможных атомов углерода в указанной циклоалкеновой группе обозначают числовым индексом " C_{n1-n2} ".

Например, термин C_{5-10} циклоалкен означает циклоалкеновую группу, имеющую 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, например, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 двойную связь. Если циклоалкеновая группа содержит более одной циклической структуры или колец, то циклические структуры конденсированы, связаны мостиком, связаны в спироцикл или связаны одинарной связью.

Термин "циклоалкенилен" в данном контексте, используемый отдельно или как часть другой группы, означает двухвалентную циклоалкеновую группу.

Первая циклическая структура, "конденсированная" со второй циклической структурой, означает, что первая циклическая структура и вторая циклическая структура имеют по меньшей мере два общих смежных атома.

Первая циклическая структура, "связанная мостиком" со второй циклической структурой, означает, что первая циклическая структура и вторая циклическая структура имеют по меньшей мере два общих несмежных атома.

Первая циклическая структура, "связанная в спироцикл" со второй циклической структурой, означает, что первая циклическая структура и вторая циклическая структура имеют один общий атом.

Термин "галоген" в данном контексте относится к атому галогена и включает F, Cl, Br и I. В одном из вариантов воплощения галогеном является Cl, Br или I.

Термин "соединение согласно заявке" или "соединение согласно настоящей заявке" и подобные термины в данном контексте относятся к соединениям формул I(a) и I(b) и дополнительным указанным далее соединениям, и их фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

Термин "заболевание, расстройство или патологическое состояние согласно настоящей заявке" в данном контексте относится к заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, для лечения которого подходит соединение согласно настоящей заявке. В одном из вариантов воплощения заболеванием, расстройством или патологическим состоянием является заболевание, расстройство или патологическое состояние ЦНС, выбранное из одного или более из эпилепсии, неэпилептических судорог, когнитивной дисфункции, когнитивного функционирования, тревожного расстройства и хронической боли.

Термин "субъект" в данном контексте включает всех членов мира животных, включая млекопитающих, и относится, в частности, к людям, домашним животным (например, собакам, кошкам, грызунам, кроликам и т.д.) и сельскохозяйственным животным (например, крупному рогатому скоту, овцам, свиньям, козам, животным рода лошадей, таким как лошади, мулы и ослы, и т.д.).

Термин "фармацевтически приемлемый" означает пригодный для лечения субъектов, таких как люди, домашние животные и сельскохозяйственные животные.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль присоединения кислоты, которая подходит для или сочетается с лечением субъектов, или соль присоединения основания, которая подходит для или сочетается с лечением субъектов.

Соль присоединения кислоты, которая подходит для или сочетается с лечением субъектов, является любой нетоксичной органической или неорганической солью любого основного соединения. Основные соединения, которые образуют соль присоединения кислоты, включают, например, соединения, содержащие аминогруппу. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моно гидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как *p*-толуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут быть образованы соли моно- или дикислоты, и такие соли могут существовать в гидратированной, сольватированной или, по существу, безводной форме. В целом, соли присоединения кислоты более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и, как правило, демонстрируют более высокую температуру плавления по сравнению с их формами свободного основания. Выбор подходящей соли может быть сделан специалистом в данной области техники.

Соль присоединения основания, которая подходит для или сочетается с лечением субъектов, является любой нетоксичной органической или неорганической солью присоединения основания любого кислотного соединения. Кислотные соединения, которые образуют соль присоединения основания, вклю-

чают, например, соединения, содержащие группу карбоновой кислоты. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают гидроксиды лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин, алкиламмониевые соединения или аммиак. Выбор подходящей соли может быть сделан специалистом в данной области техники.

Образование требуемой соли присоединения кислоты или соли присоединения основания осуществляют, например, стандартными способами. Например, нейтральное соединение обрабатывают кислотой или основанием, соответственно, в подходящем растворителе, а затем полученную соль выделяют фильтрацией, экстракцией и/или любым другим подходящим способом.

Термин "сольват" в данном контексте относится к комплексам, образованным между соединением и растворителем, из которого осаждено соединение или в котором получено соединение. Соответственно, термин "сольват" в данном контексте означает соединение или соль соединения, где молекулы подходящего растворителя встроены в кристаллическую решетку. Примерами подходящих растворителей являются этанол, вода и т.п. Если растворителем является вода, то молекулу называют "гидратом". Образование сольватов варьируется в зависимости от соединения и сольвата. В целом, сольваты получают растворением соединения в подходящем растворителе и выделением сольвата посредством охлаждения или применения антирастворителя. Сольват, как правило, высушивают или подвергают азеотропной перегонке в условиях окружающей среды. Выбор подходящих условий для получения конкретного сольвата может быть сделан специалистом в данной области техники.

В различных вариантах воплощения настоящей заявки соединения, описанные в данном документе, имеют по меньшей мере один асимметричный центр. Если соединения имеют более одного асимметричного центра, они могут существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси в любом соотношении входят в объем настоящей заявки. Дополнительно следует понимать, что, хотя стереохимия соединений может быть изображена любым конкретным соединением, представленным в настоящем документе, такие соединения могут содержать также определенные количества (например, менее 20%, приемлемо менее 10%, более приемлемо менее 5%) соединений согласно настоящей заявке, имеющих альтернативную стереохимию.

Термин "введенный" в данном контексте означает введение эффективного количества одного или более соединений согласно настоящей заявке в клетку в клеточной культуре или в организме субъекта. В данном контексте термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" и т.п. означают количество, эффективное в дозах и в течение времени, необходимых для достижения требуемого результата. Например, в контексте лечения эпилепсии, эффективное количество одного или более соединений согласно настоящей заявке является количеством, которое, например, облегчает эпилепсию по сравнению с эпилепсией без введения одного или более соединений согласно настоящей заявке. Под "облегчением эпилепсии" понимают, например, уменьшение количества и/или частоты эпилептических приступов. Эффективные количества могут варьироваться в соответствии с такими факторами, как стадия заболевания, возраст, пол, масса тела и/или биологический вид субъекта. Количество введенного соединения, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от различных факторов, таких как заданное соединение, фармацевтический состав, способ введения, тип патологического состояния, заболевания или расстройства, подлежащего лечению, вид субъекта, подлежащего лечению, и т.п., но, тем не менее, оно может быть стандартным образом определено специалистом в данной области техники.

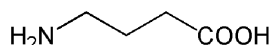
Термины "лечить" и "лечение" в данном контексте, а также как хорошо понятно в данной области техники, означают подход для достижения благоприятных или требуемых результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или требуемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение или ослабление одного или более симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, уменьшение степени заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) стадии заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, предотвращение распространения заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, улучшение или облегчение стадии заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, снижение рецидива заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке и ремиссию заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую. "Лечить" и "лечение" также могут означать пролонгирование выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие лечения. "Лечение" в данном контексте включает также профилактическое лечение. Например, субъект с ранней стадией когнитивной дисфункции может проходить лечение для предотвращения прогрессирования или, в альтернативном варианте, субъект в стадии ремиссии может проходить лечение одним или более соединениями согласно настоящей заявке для предотвращения рецидива. "Лечение" в данном контексте включает также улучшение состояния,

такого как когнитивное функционирование, в отсутствие заболевания или расстройства. Способы лечения включают введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или более соединений согласно настоящей заявке, необязательно состоящее из однократного введения или, в альтернативном варианте, включающее серию введений. Например, соединения согласно настоящей заявке вводят по меньшей мере один раз в неделю. Однако в другом варианте воплощения соединения вводят субъекту от около одного раза в три недели или около одного раза в неделю до около одного раза в сутки для данного лечения. В другом варианте воплощения соединения вводят 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки. Продолжительность периода лечения зависит от различных факторов, таких как тяжесть заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, возраст субъекта, концентрация одного или более соединений в составе, активность соединений согласно настоящей заявке и/или их комбинация. Следует также понимать, что эффективная доза соединения, используемого для лечения, может быть увеличена или уменьшена в течение конкретной схемы лечения. Изменение дозы может быть результатом и может быть очевидным по результатам стандартных диагностических анализов, известных в данной области техники. В некоторых случаях необходимо постоянное введение. Например, одно или более соединений согласно настоящей заявке вводят в количестве и в течение времени, достаточных для лечения субъекта. "Облегчение" заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке означает, что степень и/или нежелательные клинические проявления заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке уменьшены, и/или период прогрессирования замедлен или увеличен по сравнению с отсутствием лечения заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке.

Термин "предупреждение" или "профилактика", или их синоним в данном контексте относится к снижению риска или вероятности поражения субъекта заболеванием, расстройством или патологическим состоянием согласно настоящей заявке.

Термин "потенцированное кетоном противоэпилептическое лекарство" в данном контексте означает, что противосудорожная активность лекарства усилена кетоном.

Термин "производное у-аминомасляной кислоты (GABA)" в данном контексте означает производное γ -аминомасляной кислоты (GABA):



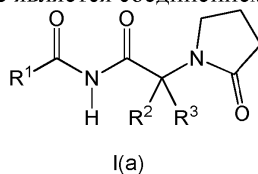
и включает циклические производные γ -аминомасляной кислоты (GABA) (т.е. производные, содержащие γ -лактамное кольцо) и линейные производные γ -аминомасляной кислоты (GABA).

II. Соединения и способы их получения.

В исследованиях, представленных в настоящей заявке, получены и описаны соединения, содержащие фрагмент, который обеспечивает метаболическое образование кетонов, связанных с потенцированным кетоном противоэпилептическим лекарством.

Потенцированное кетоном противоэпилептическое лекарство, соответственно, имеет функциональную группу, которая легко связывается с фрагментом, который обеспечивает метаболическую выработку кетонов. Например, потенцированные кетоном противоэпилептические лекарства, имеющие функциональную аминогруппу, подвергают взаимодействию с предшественником (имеющим функциональную группу $\text{C}(\text{O})\text{X}$, где X является уходящей группой) фрагмента, который обеспечивает метаболическую выработку кетонов в условиях получения соединения согласно настоящей заявке.

В варианте воплощения соединение является соединением формулы I(a)



где R^1 выбран из C_{4-15} алкила, C_{4-15} алкенила, C_{3-10} циклоалкилен C_{1-10} алкила, C_{5-10} циклоалкенилен C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкилен C_{2-10} алкенила и C_{5-10} циклоалкенилен C_{2-10} алкенила; и

R^2 и R^3 , каждый независимо, выбраны из H, C_{1-8} алкила и C_{2-8} алкенила; или

R^2 и R^3 , вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_{3-10} циклоалкан или C_{5-10} циклоалкен,

или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом.

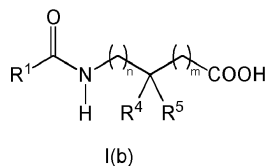
В одном из вариантов воплощения по меньшей мере один из R^2 и R^3 является C_{1-8} алкилом или C_{2-8} алкенилом. В другом варианте воплощения по меньшей мере один из R^2 и R^3 является C_{1-8} алкилом. В дополнительном варианте воплощения по меньшей мере один из R^2 и R^3 является C_{1-6} алкилом. В одном из вариантов воплощения по меньшей мере один из R^2 и R^3 является C_{1-4} алкилом. В другом варианте воплощения настоящей заявки по меньшей мере один из R^2 и R^3 является этилом.

В одном из вариантов воплощения R^2 является H, и R^3 является C_{1-8} алкилом или C_{2-8} алкенилом. В другом варианте воплощения R^2 является H, и R^3 является C_{1-8} алкилом. В дополнительном варианте воплощения R^2 является H, и R^3 является C_{1-6} алкилом. В одном из вариантов воплощения R^2 является H и

R^3 является C_{1-4} алкилом. В другом варианте воплощения настоящей заявки R^2 является H, и R^3 является этилом.

В одном из вариантов воплощения R^2 и R^3 являются H.

В другом варианте воплощения соединение является соединением формулы I(b):



где n и m, каждый равен 1;

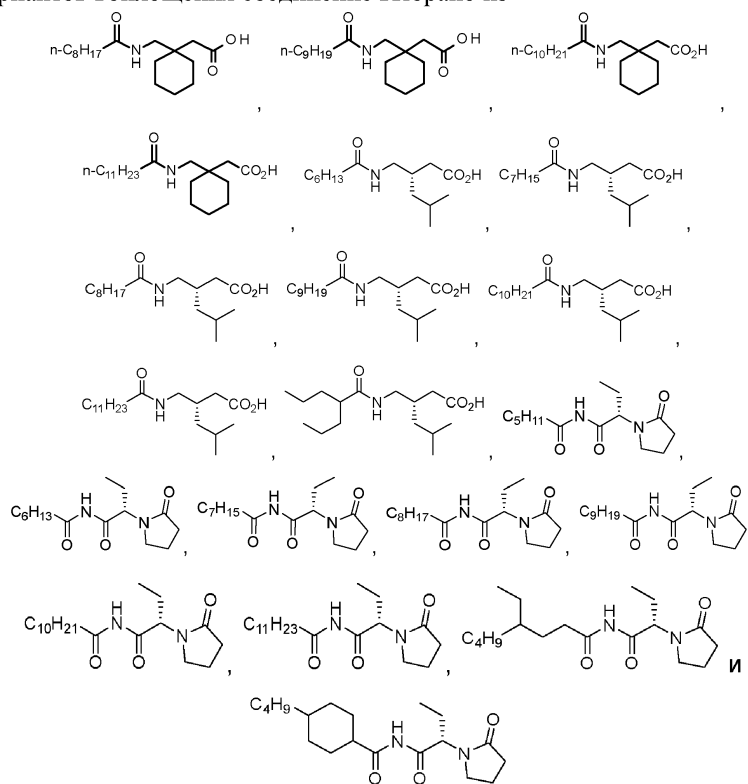
R^1 выбран из C_{6-12} алкила, C_{6-12} алкенила, C_{3-8} циклоалкилен C_{1-8} алкила и C_{3-8} циклоалкилен C_{2-8} алкенила; и

R^4 является H, и R^5 является C_{1-8} алкилом;

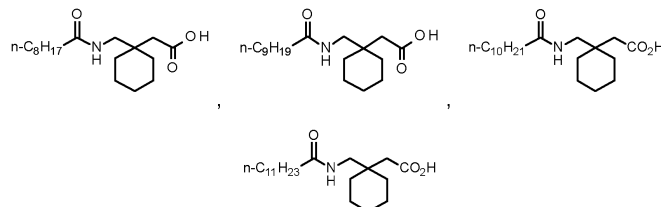
или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом.

В одном из вариантов воплощения R^4 является H, и R^5 является C_{1-8} алкилом. В дополнительном варианте воплощения R^4 является H и R^5 является C_{1-6} алкилом. В одном из вариантов воплощения R^4 является H и R^5 является 2-метилпропил (изобутилом).

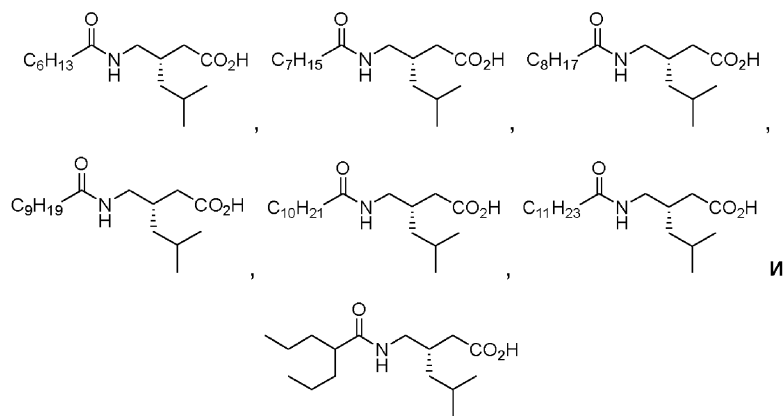
В одном из вариантов воплощения соединение выбрано из



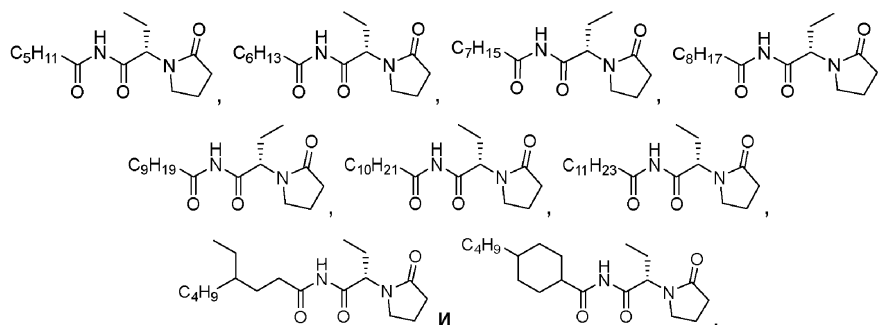
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В одном из вариантов воплощения соединение выбрано из



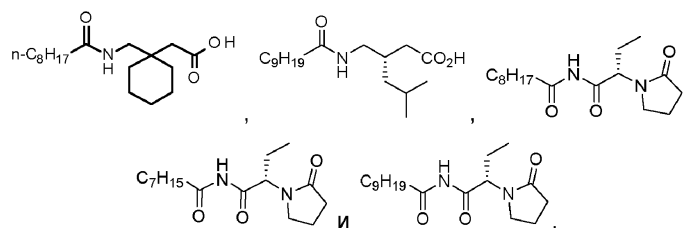
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В одном из вариантов воплощения соединение выбрано из



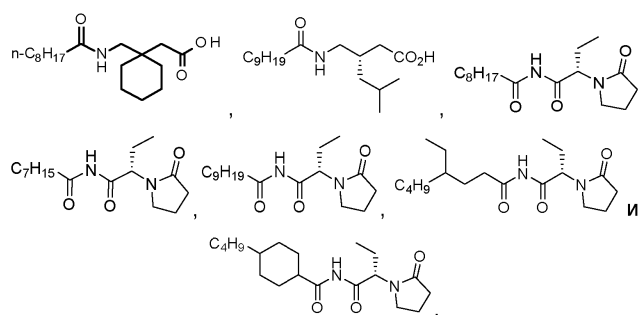
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В одном из вариантов воплощения соединения выбрано из



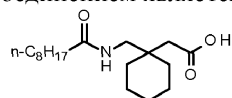
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В одном из вариантов воплощения соединения выбрано из



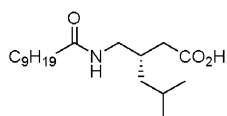
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В другом варианте воплощения соединения выбрано из



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В одном из вариантов воплощения соединением является

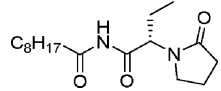


или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват. В другом варианте воплощения соединением является:



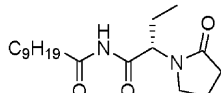
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В дополнительном варианте воплощения соединением является



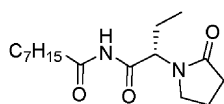
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В одном из вариантов воплощения соединением является



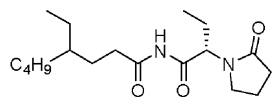
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В другом варианте воплощения соединением является



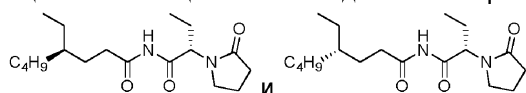
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В дополнительном варианте воплощения соединением является



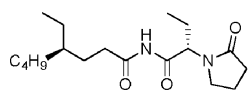
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В другом варианте воплощения настоящей заявки соединение выбрано из



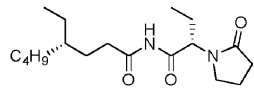
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

В одном из вариантов воплощения соединением является



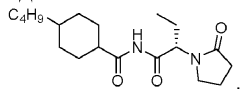
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В другом варианте воплощения соединением является



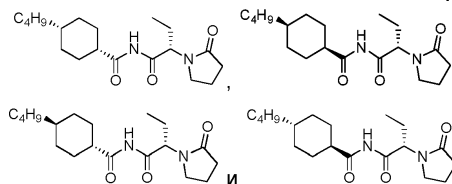
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В одном из вариантов воплощения соединением является



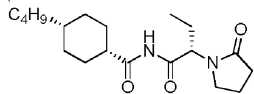
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В другом варианте воплощения настоящей заявки соединение выбрано из



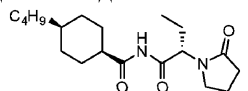
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

В другом варианте воплощения соединением является



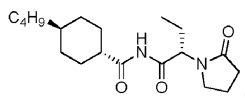
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В дополнительном варианте воплощения соединением является



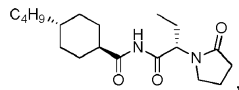
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В другом варианте воплощения соединением является



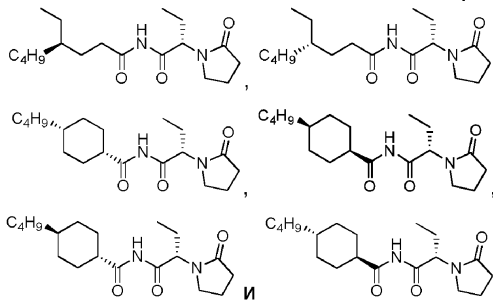
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В дополнительном варианте воплощения соединением является

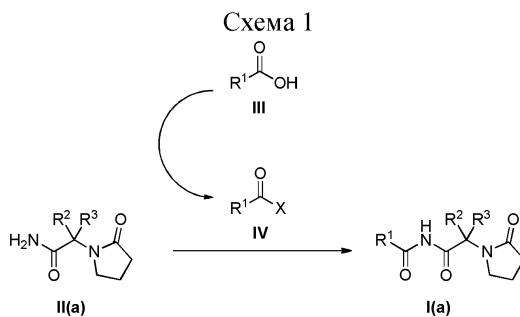


или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В другом варианте воплощения настоящей заявки соединением выбрано из

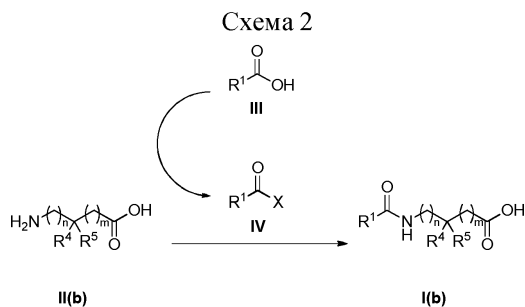


или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. Соединения согласно настоящей заявке получают способами, аналогичными известным в данной области техники, например, с помощью последовательностей реакций, изображенных на общих схемах синтеза 1-2. В одном из вариантов воплощения настоящей заявки соединение формулы I(a) получают в подходящих стандартных условиях алкилирования посредством обработки соединения формулы II(a) соединением формулы IV или его надлежащим образом защищенным производным, где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как описано в настоящем документе для соединений согласно настоящей заявке, и X является уходящей группой, такой как галоген, например, группой хлора, брома или йода, в условиях получения соединения формулы I(a), как показано на схеме 1.



Условия для протекания алкилирования соединения формулы II(a) с соединением формулы IV включают взаимодействие при комнатной температуре или при нагревании с растворителем или без растворителя, например, с подходящим растворителем, таким как ТГФ, ДМФА, ДМСО или диэтиловый эфир, в присутствии основания, такого как, но не ограничиваясь ими, DMAP, NaH, t BuOK, t BuONa, пиридин или диизопропилэтиламин. Если соединение формулы IV отсутствует в продаже, его можно получить из соответствующей кислоты формулы III в условиях, подходящих для получения соединения формулы IV, т.е. при нагревании или без нагревания, без растворителя или в присутствии подходящего растворителя, такого как CH_2Cl_2 или ДМСО, в присутствии реагента, такого как тионилхлорид или оксалилхлорид (схема 1).

Аналогично в другом варианте воплощения настоящей заявки соединение формулы I(b), где n, m, R^1 , R^4 и R^5 являются такими, как описано в настоящем документе для соединений согласно настоящей заявке, получают, например, из соединения формулы II(b) в условиях, включающих применение подходящего растворителя, такого как ДМФА, ДМСО, ТГФ или диэтиловый эфир, в присутствии подходящего основания, такого как, но не ограничиваясь ими, NaH, t BuOK, t BuONa, пиридин или DMAP, как показано на схеме 2.



В некоторых вариантах воплощения настоящей заявки химический путь, представленный выше, модифицируют, например, используя подходящую защитную группу для фрагмента карбоновой кислоты в соединениях формулы I(b) для предотвращения побочных реакций. Это осуществляют, например, с помощью стандартных защитных групп, описанных, например, в Greene, *Protective groups in organic synthesis*, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, John Wiley & Sons, 2012. Соединения согласно настоящей заявке и их промежуточные соединения могут быть выделены из реакционной смеси и очищены с помощью стандартных лабораторных приемов, включая, например, экстракцию растворителем, колоночную хроматографию с использованием силикагеля, а также оксида алюминия, дистилляцию, кристаллизацию, перекристаллизацию и/или хиральное разделение.

Требуемую соль соединений согласно настоящей заявке получают с помощью стандартных технологий. Например, соль присоединения основания получают обработкой нейтрального соединения основанием, таким как NaOH или KOH, в подходящем растворителе и выделяют соль фильтрацией, экстракцией и/или выпариванием растворителя, или любым другим подходящим способом. Получение оптического изомера соединения согласно настоящей заявке осуществляют, например, посредством реакции соответствующего оптически активного исходного материала в условиях реакции, которые не вызывают рацемизацию, или, в альтернативном варианте, отдельный энантиомер или диастереомер (содержащий более одного хирального центра) выделяют посредством разделения рацемической смеси, используя стандартные технологии, такие как фракционная кристаллизация, образование хиральной соли и/или хиральное ВЭЖХ разделение.

III. Композиции.

Настоящая заявка включает также композицию, содержащую одно или более соединений согласно настоящей заявке и носитель. Соединения согласно настоящей заявке соответствующим образом составляют в фармацевтические композиции для введения субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Соответственно, настоящая заявка дополнительно включает фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений согласно настоящей заявке и фармацевтически приемлемый носитель. Соединения согласно настоящей заявке могут быть введены субъекту в различных формах, в зависимости от выбранного способа введения, как понятно специалистам в данной области техники. В одном из вариантов воплощения одно или более соединений согласно настоящей заявке вводят субъекту или применяют перорально (включая сублингвальное и буккальное введение) или парентерально (включая внутривенное, внутривнутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное, трансэпителиальное, назальное, внутрилегочное, интратекальное, ректальное, локальное введение, пластырь, помпу и трансдермальное введение), и соединения(-ия) составляют в композиции соответствующим образом. Например, соединения согласно настоящей заявке вводят посредством инъекции, в виде спрея, таблетки/капсуловидной таблетки, порошка, локально, в виде геля, капель, с помощью пластыря, имплантата, помпы с медленным высвобождением или посредством любого другого подходящего способа введения, выбор которого может быть сделан специалистом в данной области техники.

В одном из вариантов воплощения одно или более соединений согласно настоящей заявке вводят перорально, например, с инертным разбавителем или с усвояемым съедобным носителем, или в закрытых твердых или мягких желатиновых капсулах, или в прессованных таблетках, или вводят непосредственно в пищу, входящую в состав диеты. В одном из вариантов воплощения для перорального терапевтического введения одно или более соединений согласно настоящей заявке вводят со вспомогательным веществом и используют в форме таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п., которые приемлемы для проглатывания. Пероральные лекарственные формы включают также составы с модифицированным высвобождением, например, с мгновенным высвобождением и с высвобождением по времени. Примеры составов с модифицированным высвобождением включают, например, составы с устойчивым высвобождением (SR), с пролонгированным высвобождением (ER, XR или XL), с высвобождением по времени, с контролируемым высвобождением (CR) или непрерывным высвобождением (CR или Contin), используемые, например, в форме таблетки с покрытием, осмотического устройства доставки, капсулы с покрытием, микроинкапсулированной микросферы, агломерированной частицы, например, как в случае частиц типа молекулярных сит, или пучка тонких полых проницаемых волокон, или рубленых полых проницаемых волокон, агломерированных или удерживаемых в волокнистом пакете. Могут быть составлены композиции с высвобождением по времени, на-

пример, липосомы или композиции, в которых активное соединение защищено с помощью покрытий с различными характеристиками разложения, например, посредством микроинкапсулирования, нескольких покрытий и т.д. Липосомные системы доставки включают, например, мелкие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. В одном из вариантов воплощения липосомы получают из множества фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин и/или фосфатидилхолины.

В другом варианте воплощения настоящей заявки одно или более соединений согласно настоящей заявке высушивают замораживанием и получают лиофилизаты, которые используют, например, для получения продуктов для инъекции.

В другом варианте воплощения одно или более соединений согласно настоящей заявке вводят парентерально. Растворы одного или более соединений согласно настоящей заявке получают, например, в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. В дополнительном примере получают дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях, со спиртом или без спирта, и в маслах. В обычных условиях хранения и применения указанные препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Специалистам в данной области техники известны способы получения подходящих составов. Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях указанная форма должна быть стерильной и должна быть жидкой настолько, чтобы обеспечивать простое введение через шприц. Композициями для назального введения являются, например, композиции, составленные для удобства в виде аэрозолей, капель, гелей или порошков. Аэрозольные составы, как правило, содержат раствор или тонкую суспензию активного вещества в физиологически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в виде однократного или многодозового количества в стерильной форме в закрытом контейнере, который, например, имеет форму картриджа или может быть повторно наполнен для применения с распыляющим устройством. В альтернативном варианте закрытый контейнер является единым дозирующим устройством, таким как назальный ингалятор однократной дозы или аэрозольный дозатор, оснащенный мерным клапаном, предназначенный для уничтожения после применения. Если лекарственная форма содержит аэрозольный дозатор, она должна содержать газ-вытеснитель, которым является, например, сжатый газ, такой как сжатый воздух, или органический газ-вытеснитель, такой как фторхлоруглерод. В другом варианте воплощения аэрозольные лекарственные формы представлены в виде помпы-распылителя. Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, леденцы и пастилки, в которых активный ингредиент составлен в композицию с носителем, таким как сахар, гуммиарабик, трагакант, желатин и/или глицерин. Композиции для ректального введения для удобства составляют, например, в форме суппозитория, содержащих обычную основу для суппозитория, такую как масло какао.

В другом варианте воплощения одно или более соединений согласно настоящему изобретению связывают с растворимыми полимерами и наводимыми на цель носителями лекарств. Такие полимеры включают, например, поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксипропилметакриламид-фенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитильными остатками. В другом варианте воплощения одно или более соединений согласно настоящей заявке связывают с полимерами биоразлагаемого класса, подходящими для достижения контролируемого высвобождения лекарства, например, с полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, поли-ε-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

IV. Способы лечения и применения.

Соединения согласно настоящей заявке являются новыми, следовательно, настоящая заявка включает все применения соединений согласно настоящей заявке, включая применение в терапевтических способах, диагностических анализах и в качестве исследовательских инструментов, по отдельности или в комбинации с другим активным фармацевтическим ингредиентом.

Было показано, что соединения согласно настоящей заявке снижают частоту возникновения судорог у мышей CD-1, которых стимулировали электрическим раздражителем для провокации психомоторного приступа. Соединения согласно настоящей заявке содержат известные и нетипичные противосудорожные фрагменты, которые действуют самостоятельно или вместе (аддитивно или синергетически), подавляя судорожную активность, проявляющуюся в виде физических симптомов и/или электрической активности головного мозга, измеренную с помощью ЭЭГ или других стандартных способов измерения. Комбинирование релевантного противосудорожного фрагмента, например, фрагмента, потенцированного кетоном, с фрагментом, который обеспечивает метаболическую выработку кетонов и родственных частиц, включая свободные жирные кислоты со средней длиной цепи, в одной структуре обеспечивает механизм разработки уникальной серии противосудорожных лекарств двойного действия. В одном из вариантов воплощения соединения согласно настоящей заявке действуют в качестве носителей и пролекарств для каждого противосудорожного элемента, содержащегося в них.

Следовательно, в одном из вариантов воплощения соединения согласно настоящей заявке пригодны в качестве лекарственных средств. Соответственно, настоящая заявка включает одно или более соединений согласно настоящей заявке для применения в качестве лекарственного средства. В дополнительном варианте воплощения соединения согласно настоящей заявке пригодны для лечения заболеваний, расстройств или патологических состояний ЦНС, таких как одно или более из эпилепсии, неэпилептических судорог, когнитивной дисфункции, когнитивного функционирования, тревожного расстройства и хронической боли, у субъектов, таких как люди и животные.

Соответственно, настоящая заявка включает способ лечения эпилепсии, включающий введение одного или более соединений согласно настоящей заявке субъекту, нуждающемуся в этом. Настоящая заявка включает также применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для лечения эпилепсии у субъекта; применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для получения лекарственного средства для лечения эпилепсии у субъекта; и одно или более соединений согласно настоящей заявке для применения для лечения эпилепсии у субъекта.

В одном из вариантов воплощения соединения согласно настоящей заявке пригодны в качестве вспомогательной терапии с другими средствами лечения эпилепсии, такими как противоэпилептические лекарства и кетогенные (т.е. с высоким содержанием жиров, низким содержанием углеводов) диеты. Соответственно, настоящая заявка включает способ лечения эпилепсии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более соединений согласно настоящей заявке в комбинации со вспомогательным средством лечения эпилепсии. Настоящая заявка включает также применение одного или более соединений согласно настоящей заявке в комбинации со вспомогательным средством лечения эпилепсии для лечения эпилепсии у субъекта; применение одного или более соединений согласно настоящей заявке в комбинации со вспомогательным средством лечения эпилепсии для получения лекарственного средства для лечения эпилепсии у субъекта; и одно или более соединений согласно настоящей заявке в комбинации со вспомогательным средством лечения эпилепсии для применения для лечения эпилепсии у субъекта. В одном из вариантов воплощения вспомогательным средством лечения эпилепсии является кетогенная диета. В другом варианте воплощения вспомогательным средством лечения эпилепсии является противоэпилептическое лекарство. В одном из вариантов воплощения введение или применение соединения согласно настоящей заявке в комбинации с противоэпилептическим лекарством обеспечивает уменьшение дозы противоэпилептического лекарства, эффективной для лечения эпилепсии. В другом варианте воплощения введение или применение соединения согласно настоящей заявке в комбинации с кетогенной диетой обеспечивает снижение соотношения жиры:углеводы, эффективного для лечения эпилепсии, и, следовательно, обеспечивает улучшение переносимости кетогенной диеты субъектом.

В одном из вариантов воплощения эпилепсия является симптоматической эпилепсией. В другом варианте воплощения эпилепсия является идиопатической эпилепсией. В дополнительном варианте воплощения эпилепсия является криптогенной эпилепсией. В другом варианте воплощения эпилепсия является устойчивой к лечению эпилепсией, т.е. эпилепсией, которая является невосприимчивой, частично восприимчивой, не полностью восприимчивой или слабо восприимчивой к известным способам лечения эпилепсии, включая, но не ограничиваясь ими, известные противоэпилептические лекарства и все варианты кетогенных (т.е. с высоким содержанием жиров, низким содержанием углеводов) диет. В дополнительном варианте воплощения соединения согласно настоящей заявке пригодны для лечения всех типов судорог и для подавления судорожной активности, проявляющейся в виде физических симптомов и/или электрической активности головного мозга, измеренной с помощью ЭЭГ или других стандартных способов измерения, у субъектов, при этом судороги имеют различное происхождение известной или неизвестной этиологии, обуславливающее диагноз эпилепсии или другого судорожного расстройства, например, судороги вследствие травматического повреждения (например, вследствие аварии, хирургического вмешательства, военных действий или умышленного повреждения, и при этом травма может быть свежей или давней и может приводить к судорогам и диагнозу эпилепсии или другого судорожного расстройства), медикаментозного происхождения, например, вследствие аллергической реакции, реакции на лекарство или яд, включая передозировку, спонтанные или идиопатические судороги при отсутствии известной этиологии, судороги вследствие нарушения развития или известной генетической предрасположенности или судороги, которые являются следствием бактериальной или вирусной болезни, например, менингита.

Соответственно, настоящая заявка включает способ лечения судорог, включающий введение одного или более соединений согласно настоящей заявке субъекту, нуждающемуся в этом. Настоящая заявка включает также применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для лечения судорог у субъекта; применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для получения лекарственного средства для лечения судорог у субъекта; и одно или более соединений согласно настоящей заявке для применения для лечения судорог у субъекта. В одном из вариантов воплощения настоящей заявки судорогой является любая судорога известной или неизвестной этиологии, обуславливающая диагноз эпилепсии или другого судорожного расстройства. В другом варианте воплощения судорога вызвана травматическим повреждением (например, вследствие аварии, хирургического вмешательства, военных действий или умышленным повреждением), лекарствами (например, аллергической реакцией,

реакцией на лекарства или яд, включая передозировку), нарушением развития или известной генетической предрасположенностью, бактериальной или вирусной инфекцией (например, менингитом) или является спонтанной или идиопатической.

В одном из вариантов воплощения тот же механизм, который обуславливает противосудорожную активность, может обеспечивать также благоприятный когнитивный эффект. Следовательно, соединения, сочетающие противосудорожный фрагмент, связанный с фрагментом, обеспечивающим метаболическую выработку кетонов, также пригодны для улучшения когнитивного функционирования и/или улучшения умеренного снижения когнитивных способностей у субъектов, таких как люди и животные. В одном из вариантов воплощения соединения согласно настоящей заявке используют при лечении когнитивной дисфункции у субъектов, где когнитивная дисфункция имеет различное происхождение известной или неизвестной этиологии, например, снижение когнитивных способностей с возрастом или вследствие травматического повреждения, реакции на лекарства, генетической предрасположенности, болезни бактериального, вирусного или генетического происхождения или снижения когнитивных способностей вследствие расстройств, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие деменции и неврологические расстройства, определенные у субъектов, таких как люди и животные.

Соответственно, настоящая заявка включает способ лечения когнитивной дисфункции, включающий введение одного или более соединений согласно настоящей заявке субъекту, нуждающемуся в этом. Настоящая заявка включает также применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для лечения когнитивной дисфункции у субъекта; применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для получения лекарственного средства для лечения когнитивной дисфункции у субъекта; и одно или более соединений согласно настоящей заявке для применения для лечения когнитивной дисфункции у субъекта.

В одном из вариантов воплощения настоящей заявки когнитивной дисфункцией является любая когнитивная дисфункция известной или неизвестной этиологии. В другом варианте воплощения когнитивной дисфункцией является снижение когнитивных способностей с возрастом или вследствие травматического повреждения, реакции на лекарства, генетической предрасположенности, болезни бактериального, вирусного или генетического происхождения, или вследствие расстройств, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие деменции и неврологические расстройства.

Настоящая заявка включает также способ улучшения когнитивного функционирования, включающий введение субъекту одного или более соединений согласно настоящей заявке. Настоящая заявка включает также применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для улучшения когнитивного функционирования у субъекта; применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для получения лекарственного средства для улучшения когнитивного функционирования у субъекта; и одно или более соединений согласно настоящей заявке для применения для улучшения когнитивного функционирования у субъекта. В одном из вариантов воплощения субъект не страдает от когнитивной дисфункции, т.е. соединения согласно настоящей заявке вводят для улучшения когнитивного функционирования у субъекта, не страдающего от когнитивной дисфункции.

Настоящая заявка включает также способ лечения тревожного расстройства, включающий введение одного или более соединений согласно настоящей заявке субъекту, нуждающемуся в этом. Настоящая заявка включает также применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для лечения тревожного расстройства у субъекта; применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для получения лекарственного средства для лечения тревожного расстройства у субъекта; и одно или более соединений согласно настоящей заявке для применения для лечения тревожного расстройства у субъекта. В одном из вариантов воплощения тревожное расстройство связано со снижением когнитивного функционирования. В другом варианте воплощения тревожное расстройство не связано со снижением когнитивного функционирования. Настоящая заявка включает также способ лечения хронической боли, включающий введение одного или более соединений согласно настоящей заявке субъекту, нуждающемуся в этом. Настоящая заявка включает также применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для лечения хронической боли у субъекта; применение одного или более соединений согласно настоящей заявке для получения лекарственного средства для лечения хронической боли у субъекта; и одно или более соединений согласно настоящей заявке для применения для лечения хронической боли у субъекта.

В одном из вариантов воплощения субъектом является млекопитающее. В другом варианте воплощения субъектом является человек, домашнее животное или сельскохозяйственное животное. В дополнительном варианте воплощения субъектом является человек. В одном из вариантов воплощения субъектом является домашнее животное. В другом варианте воплощения домашним животным является собака, кошка, грызун или кролик. В дополнительном варианте воплощения субъектом является сельскохозяйственное животное. В одном из вариантов воплощения сельскохозяйственным животным является крупный рогатый скот, овцы, свиньи, козы или животные рода лошадей.

Одно или более соединений согласно настоящей заявке используют по отдельности или, как описано выше, в комбинации с другими известными агентами, подходящими для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке. Например, в одном из вариантов

воплощения заболеванием, расстройством или патологическим состоянием согласно настоящей заявке является когнитивная дисфункция, и одно или более соединений согласно настоящей заявке используют в комбинации с одним или более других известных агентов, подходящих для лечения когнитивной дисфункции. При использовании в комбинации с другими известными агентами, подходящими для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, одним из вариантов воплощения является введение одного или более соединений согласно настоящей заявке одновременно с указанными агентами. В данном контексте "одновременное введение" субъекту двух соединений означает обеспечение каждого из двух соединений так, что оба они являются биологически активными у индивидуума в одно время. Подробные детали введения зависят от фармакокинетики указанных двух соединений в присутствии друг друга и включают, например, введение двух соединений одновременно, с интервалом в несколько часов относительно друг друга или введение одного соединения в течение 24 ч после введения другого соединения в случае подходящей фармакокинетики. Разработка подходящей схемы применения известна специалистам в данной области техники. В конкретных вариантах воплощения два соединения вводят, по существу, одновременно, т.е. в течение нескольких минут относительно друг друга, или в составе одной композиции, которая содержит оба соединения. В дополнительном варианте воплощения настоящей заявки комбинацию агентов вводят субъекту не одновременно. Доза соединений согласно настоящей заявке может варьироваться в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства соединения, способ введения, возраст, состояние здоровья и масса реципиента, природа и тяжесть симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния согласно настоящей заявке, частота лечения и тип сопутствующего лечения, в случае его наличия, а также скорость клиренса соединения у субъекта, подлежащего лечению. Специалист в данной области техники может определить подходящую дозу на основании вышеуказанных факторов. В одном из вариантов воплощения соединения согласно настоящей заявке первоначально вводят в подходящей дозе, которую, необязательно, регулируют по мере необходимости, в зависимости от клинического ответа. В качестве иллюстративного примера, пероральные дозы одного или более соединений согласно настоящей заявке варьируются от около 1 мг в сутки до около 1000 мг в сутки для взрослого человека или животного. В одном из вариантов воплощения настоящей заявки фармацевтические композиции составляют для перорального введения, и соединения представлены, например, в форме таблеток, содержащих 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 5,0, 10,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 75,0, 80,0, 90,0, 100,0, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг активного ингредиента на одну таблетку. В одном из вариантов воплощения соединения согласно настоящей заявке вводят в однократной суточной дозе, или общая суточная доза может быть разделена на две, три или четыре суточные дозы.

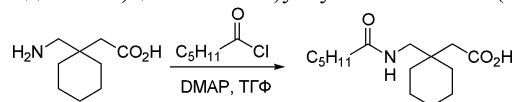
Оценка активности соединения согласно настоящей заявке для лечения, например эпилепсии, может быть осуществлена с помощью любого одного или более известных анализов. Примеры таких анализов включают, но не ограничиваются ими, тест максимального электрошока (MES), тест пентилентетразолом (PTZ), анализ киндлинга миндалевидного тела, анализ корнеального (роговичного) киндлинга на мышах, анализ на крысах с генетической абсансной эпилепсией (GAERS) и/или модель спровоцированных 6 Гц психометрических судорог. Указанные анализы и другие стратегии для идентификации усовершенствованных противосудорожных лекарств осуществляют, например, так, как описано в Löscher, W. et al. *Nature Reviews*, 12: 757-776 (2013), или как описано в примерах психомоторных судорог, спровоцированных MES, PTZ, 6 Гц, и в испытаниях корнеального (роговичного) киндлинга на мышах.

Представленные ниже неограничивающие примеры иллюстрируют настоящую заявку.

Примеры

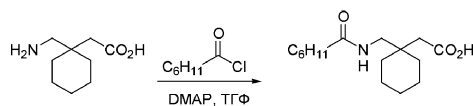
Пример 1. Синтез и характеристика соединений.

(a) Синтез 2-(1-(гексанамидометил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 1)



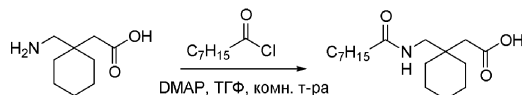
Суспензию 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (2,0 г, 11,7 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (DMAP; 1,43 г, 11,7 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) по каплям обрабатывали гексаноилхлоридом (1,34 мл, 9,7 ммоль) в течение 5 мин при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи (18 ч). Растворитель удаляли под пониженным давлением, неочищенное вещество растворяли в H₂O (200 мл) и подкисляли до pH ~1 с помощью 6 н. HCl. Неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (EtOAc:гексаны, 1:1) на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения 1 (1,4 г, 54%) в виде твердого вещества от белого до грязновато-белого цвета. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 6,32 (с, 1H), 3,25 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,26-2,24 (м, 4H), 1,64-1,62 (м, 2H), 1,50-1,41 (м, 7H), 1,32-1,25 (м, 7H), 0,88-0,85 (м, 3H). ИЭР-МС (m/z, %): 268 (M-H, 100), 207 (50).

(b) Синтез 2-(1-(гептанамидометил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 2)



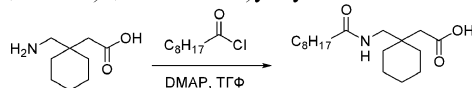
Указанное в заголовке соединение 2 получали из 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (2,0 г, 11,7 ммоль), DMAP (1,43 г, 11,7 ммоль) и гептаноилхлорида (1,51 мл, 9,7 ммоль), как описано для соединения 1. Твердое вещество от белого до грязновато-белого цвета (1,4 г, 51%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,45 (с, 1H), 3,25 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,26-2,24 (м, 4H), 1,63-1,61 (м, 2H), 1,50-1,41 (м, 7H), 1,31-1,26 (м, 9H), 0,855 (т, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z , %): 282 (М-Н, 100).

(с) Синтез 2-(1-(октанамидометил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 3)



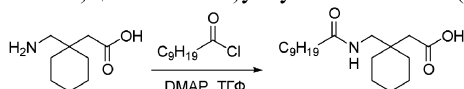
Указанное в заголовке соединение 3 получали из 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (4,27 г, 24,9 ммоль), DMAP (3,05 г, 24,9 ммоль) и октаноилхлорида (3,58 мл, 20,8 ммоль), как описано для соединения 1. Бледно-желтое маслянистое вещество (2,2 г, 30%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,25 (с, 1H), 3,26-3,24 (м, 2H), 2,26-2,23 (м, 4H), 1,63-1,60 (м, 2H), 1,53-1,41 (м, 7H), 1,34-1,24 (м, 11H), 0,87-0,85 (м, 3H). ИЭР-МС (m/z , %): 296 (М-Н, 100).

(d) Синтез 2-(1-(нонанамидометил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 4)



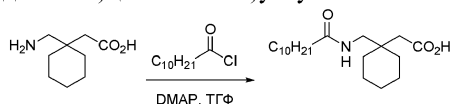
Указанное в заголовке соединение 4 получали из 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (2,0 г, 11,7 ммоль), DMAP (1,71 г, 14,0 ммоль) и нонаноилхлорида (2,63 мл, 14,0 ммоль), как описано для соединения 1. Белое твердое вещество (2,1 г, 58%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,40 (с, 1H), 3,25 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,26-2,24 (м, 4H), 1,63-1,61 (м, 2H), 1,50-1,41 (м, 7H), 1,29-1,23 (м, 13H), 0,85 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z , %): 310 (М-Н, 100).

(е) Синтез 2-(1-(деканамидометил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 5)



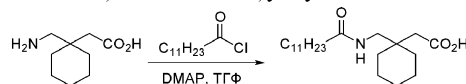
Указанное в заголовке соединение 5 получали из 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (2,0 г, 11,7 ммоль), DMAP (1,71 г, 14,0 ммоль) и деканоилхлорида (2,89 мл, 14,0 ммоль), как описано для соединения 1. Белое твердое вещество (1,7 г, 45%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,33 (с, 1H), 3,25 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,26-2,24 (м, 4H), 1,63-1,61 (м, 2H), 1,50-1,41 (м, 7H), 1,29-1,23 (м, 15H), 0,85 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z , %): 324 (М-Н, 100).

(f) Синтез 2-(1-(ундеканамидометил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 6)



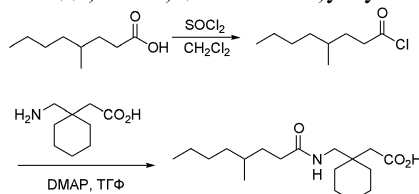
Указанное в заголовке соединение 6 получали из 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (2,0 г, 11,7 ммоль), DMAP (1,43 г, 11,7 ммоль) и ундеcanoилхлорида (2,14 мл, 9,7 ммоль), как описано для соединения 1. Твердое вещество от белого до грязновато-белого цвета (1,5 г, 45%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,31 (с, 1H), 3,25 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,26-2,24 (м, 4H), 1,63-1,61 (м, 2H), 1,53-1,41 (м, 7H), 1,29-1,23 (м, 17H), 0,85 (т, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z , %): 338 (М-Н, 100).

(g) Синтез 2-(1-(додеканамидометил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 7)



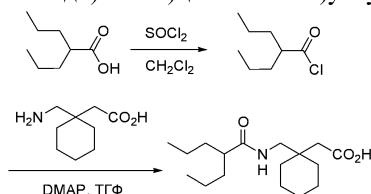
Указанное в заголовке соединение 7 получали из 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (2,0 г, 11,7 ммоль), DMAP (1,43 г, 11,7 ммоль) и додеcanoилхлорида (2,31 мл, 9,7 ммоль), как описано для соединения 1. Твердое вещество от белого до грязновато-белого цвета (1,8 г, 53%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,43 (с, 1H), 3,25 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,26-2,24 (м, 4H), 1,63-1,59 (м, 2H), 1,50-1,39 (м, 7H), 1,30-1,23 (м, 19H), 0,85 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z , %): 352 (М-Н, 100).

(h) Синтез 2-(1-((4-метилоктанамидо)метил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 8)



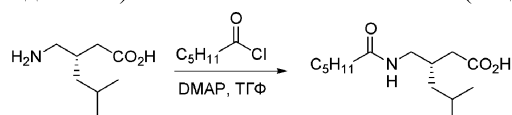
Раствор 4-метилоктановой кислоты (1,5 г, 9,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) по каплям обрабатывали SOCl_2 (2,07 мл, 28,4 ммоль) в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до кипения в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем удаляли растворитель и избыток SOCl_2 при пониженном давлении с получением неочищенного 4-метилоктаноилхлорида в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Указанное в заголовке соединение 8 получали из 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (2,6 г, 15,1 ммоль), DMAP (1,8 г, 15,1 ммоль) и полученного выше неочищенного 4-метилоктаноилхлорида, как описано для соединения 1. Бесцветное маслянистое вещество (1,4 г, 35%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,23 (ш.с, 1H), 3,25 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,29-2,23 (м, 4H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,53-1,37 (м, 10H), 1,30-1,19 (м, 8H), 1,12-1,08 (м, 1H), 0,88-0,85 (м, 6H). ИЭР-МС (m/z , %): 310 (М-Н, 100).

(i) Синтез 2-(1-((2-пропилпентамидо)метил)циклогексил)уксусной кислоты (соединение 9)



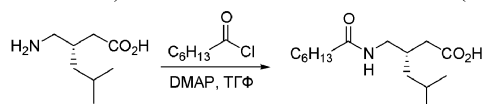
Указанное в заголовке соединение 9 получали из 2-пропилпентановой кислоты (5 г, 34,7 ммоль; полученной так, как описано для 4-метилоктаноилхлорида, использованного для получения соединения 8), 2-(1-(аминометил)циклогексил)уксусной кислоты (7,1 г, 41,6 ммоль) и DMAP (5,08 г, 41,6 ммоль), как описано для соединения 1. Твердое вещество от белого до грязновато-белого цвета (3 г, 29%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) 6,35 (с, 1H), 3,26 (д, $J=6$ Гц, 2H), 2,26 (с, 2H), 2,18-2,12 (м, 1H), 1,62-1,23 (м, 18H), 0,91-0,89 (м, 6H). ИЭР-МС (m/z , %): 296 (М-Н, 100).

(j) Синтез (S)-3-(гексанамидометил)-5-метилгексановой кислоты (соединение 10)



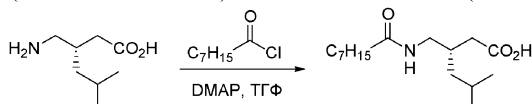
Указанное в заголовке соединение 10 получали из (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (2,0 г, 12,6 ммоль), DMAP (1,50 г, 12,6 ммоль) и гексаноилхлорида (1,40 мл, 10,5 ммоль), как описано для соединения 1. Бесцветное маслянистое вещество (1,0 г, 40%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,08 (с, 1H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,33 (дд, $J=4,2$, 15 Гц, 1H), 2,24 (дд, $J=7,8$, 15 Гц, 1H), 2,19 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,09-2,04 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 4H), 1,18-1,16 (м, 2H), 0,89-0,85 (м, 9H). ИЭР-МС (m/z , %): 256 (М-Н, 100).

(k) Синтез (S)-3-(гептанамидометил)-5-метилгексановой кислоты (соединение 11)



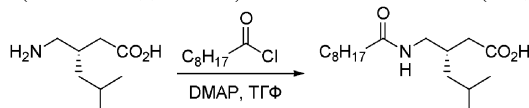
Указанное в заголовке соединение 11 получали из (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (2,0 г, 12,6 ммоль), DMAP (1,50 г, 12,6 ммоль) и гептаноилхлорида (1,60 мл, 10,5 ммоль), как описано для соединения 1. Бесцветное маслянистое вещество (0,9 г, 32%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,07 (с, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,32 (дд, $J=4,8$, 15 Гц, 1H), 2,24 (дд, $J=8,4$, 15 Гц, 1H), 2,19 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,10-0,04 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 6H), 1,18-1,16 (м, 2H), 0,89-0,84 (м, 9H). ИЭР-МС (m/z , %): 270 (М-Н, 100).

(l) Синтез (S)-5-метил-3-(октанамидометил)гексановой кислоты (соединение 12)



Указанное в заголовке соединение 12 получали из (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (2,65 г, 16,6 ммоль), DMAP (2,03 г, 16,6 ммоль) и октаноилхлорида (2,39 мл, 13,9 ммоль), как описано для соединения 1. Бледно-желтое маслянистое вещество (0,9 г, 22%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 5,95 (ш.с, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 2,35 (дд, $J=4,2$, 14,4 Гц, 1H), 2,28-2,20 (м, 3H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 3H), 1,31-1,16 (м, 10H), 0,92-0,87 (м, 9H). ИЭР-МС (m/z , %): 284 (М-Н, 100).

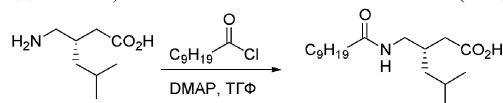
(m) Синтез (S)-5-метил-3-(нонанамидометил)гексановой кислоты (соединение 13)



Указанное в заголовке соединение 13 получали из (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (2,0 г, 12,6 ммоль), DMAP (1,84 г, 15,1 ммоль) и нонаноилхлорида (2,83 мл, 15,1 ммоль), как описано для

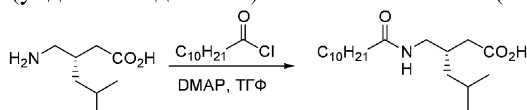
соединения 1. Грязновато-белое твердое вещество (1,6 г, 42%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 5,95 (с, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,32 (дд, $J=4,8$, 15 Гц, 1H), 2,24 (дд, $J=7,8$, 15 Гц, 1H), 2,19 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,67-1,59 (м, 3H), 1,28-1,12 (м, 12H), 0,89-0,81 (м, 9H). ИЭР-МС (m/z , %): 298 (М-Н, 100).

(н) Синтез (S)-3-(деканамидометил)-5-метилгексановой кислоты (соединение 14)



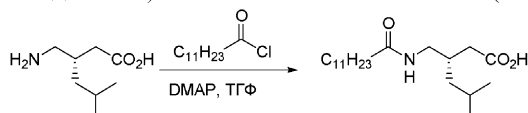
Указанное в заголовке соединение 14 получали из (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (2,0 г, 12,6 ммоль), DMAP (1,84 г, 15,1 ммоль) и деканоилхлорида (13,10 мл, 15,1 ммоль), как описано для соединения 1. Грязновато-белое твердое вещество (2,0 г, 50%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 5,96 (с, 1H), 3,36-3,33 (м, 1H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,33 (дд, $J=4,8$, 15 Гц, 1H), 2,24 (дд, $J=7,8$, 15 Гц, 1H), 2,19 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 3H), 1,27-1,22 (м, 14H), 0,90-0,81 (м, 9H). ИЭР-МС (m/z , %): 312 (М-Н, 100).

(о) Синтез (S)-5-метил-3-(ундеканамидометил)гексановой кислоты (соединение 15)



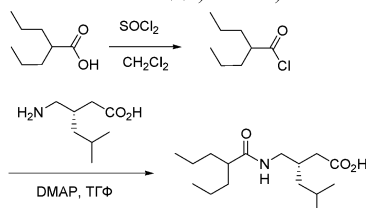
Указанное в заголовке соединение 15 получали из (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (2,0 г, 12,6 ммоль), DMAP (1,5 г, 12,6 ммоль) и ундеcanoилхлорида (2,3 мл, 10,5 ммоль), как описано для соединения 1. Бесцветное маслянистое вещество (1,2 г, 35%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,02 (с, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,32 (дд, $J=4,2$, 14,4 Гц, 1H), 2,24 (дд, $J=7,8$, 14,4 Гц, 1H), 2,19 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 3H), 1,30-1,22 (м, 14H), 1,18-1,16 (м, 2H), 0,89-0,84 (м, 9H). ИЭР-МС (m/z , %): 326 (М-Н, 100).

(р) Синтез (S)-3-(додеканамидометил)-5-метилгексановой кислоты (соединение 16)



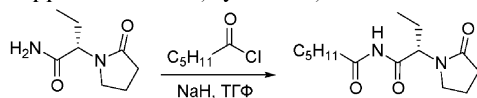
Указанное в заголовке соединение 16 получали из (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (2,0 г, 12,6 ммоль), DMAP (1,50 г, 12,6 ммоль) и додеканоилхлорида (2,50 мл, 10,5 ммоль), как описано для соединения 1. Белое твердое вещество (0,7 г, 19%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,02 (с, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,20-3,17 (м, 1H), 2,32 (дд, $J=10,2$, 15 Гц, 1H), 2,24 (дд, $J=7,8$, 15 Гц, 1H), 2,18 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 3H), 1,27-1,23 (м, 16H), 1,18-1,16 (м, 2H), 0,89-0,84 (м, 9H). ИЭР-МС (m/z , %): 340 (М-Н, 100).

(q) Синтез (S)-5-метил-3-((2-пропилпентанамидо)метил)гексановой кислоты (соединение 17)



Указанное в заголовке соединение 17 получали из 2-пропилпентановой кислоты (2 г, 13,8 ммоль; полученной так, как описано для 4-метилоктаноилхлорида, использованного для получения соединения 8), (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (2,6 г, 16,6 ммоль) и DMAP (2,0 г, 16,6 ммоль), как описано для соединения 1. Бледно-желтое маслянистое вещество (1,1 г, 28%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,07 (с, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 3,21-1,18 (м, 1H), 2,33 (дд, $J=7,2$, 15 Гц, 1H), 2,25 (дд, $J=8,4$, 15 Гц, 1H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 1H), 1,60-1,53 (м, 2H), 1,40-1,36 (м, 2H), 1,31-1,23 (м, 4H), 1,18-1,15 (м, 2H), 1,89-0,85 (м, 12H). ИЭР-МС (m/z , %): 284 (М-Н, 100).

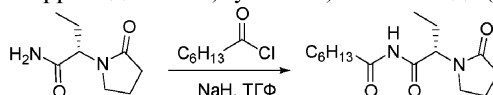
(r) Синтез (S)-N-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутаноил)гексанамида (соединение 18)



Суспензию (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутаноида (2 г, 11,7 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали порциями NaH (1,41 г, 35,2 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь по каплям обрабатывали гексаноилхлоридом (1,94 мл, 14,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 5 мин при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи (16 ч). Затем реакцию гасили H_2O (200 мл) и экстрагировали продукт в EtOAc (2×50 мл). Объединенный органи-

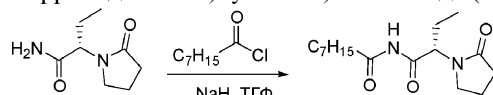
ческий слой промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (EtOAc:гексаны, 1:1) на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения 18 (0,65 г, 21%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (с, 1H), 4,55 (дд, J=3, 9 Гц, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,63 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,46-2,42 (м, 2H), 2,07-2,03 (м, 2H), 1,97-1,93 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 3H), 1,30-1,28 (м, 4H), 0,91-0,85 (м, 6H). ИЭР-МС (m/z, %): 269 (MH⁺, 100).

(s) Синтез (S)-N-(2-(2-окспирролидин-1-ил)бутаноил)гептанамид (соединение 19)



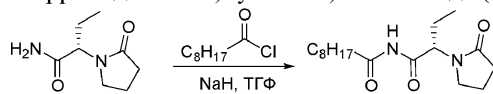
Указанное в заголовке соединение 19 получали из (S)-2-(2-окспирролидин-1-ил)бутанамид (2 г, 11,7 ммоль) в ТГФ (30 мл), NaH (1,41 г, 35,2 ммоль, 60% в минеральном масле) и гептаноилхлорида (2,18 мл, 14,1 ммоль), как описано для соединения 18. Бледно-желтое маслянистое вещество (1,7 г, 51%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (с, 1H), 4,53 (дд, J=2,4, 6,6 Гц, 1H), 3,41-3,38 (м, 2H), 2,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,46-2,42 (м, 2H), 2,06-2,02 (м, 2H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 3H), 1,33-1,23 (м, 6H), 0,92-0,85 (м, 6H). ИЭР-МС (m/z, %): 283 (MH⁺, 100).

(t) Синтез (S)-N-(2-(2-окспирролидин-1-ил)бутаноил)октанамид (соединение 20)



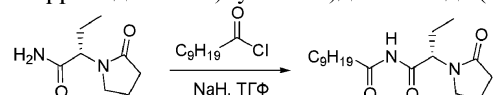
Указанное в заголовке соединение 20 получали из (S)-2-(2-окспирролидин-1-ил)бутанамид (2 г, 11,7 ммоль), NaH (1,41 г, 35,2 ммоль, 60% в минеральном масле) и октаноилхлорида (2,43 мл, 14,1 ммоль), как описано для соединения 18. Бледно-желтое маслянистое вещество (0,375 г, 37%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (с, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 2H), 2,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,46-2,42 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 3H), 1,71-1,56 (м, 3H), 1,30-1,22 (м, 8H), 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,85 (т, J=7,2 Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z, %): 297 (MH⁺, 100).

(u) Синтез (S)-N-(2-(2-окспирролидин-1-ил)бутаноил)нонанамид (соединение 21)



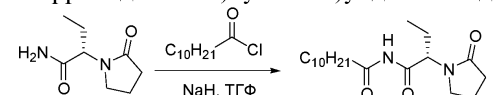
Указанное в заголовке соединение 21 получали из (S)-2-(2-окспирролидин-1-ил)бутанамид (2 г, 11,7 ммоль), NaH (1,41 г, 35,2 ммоль, 60% в минеральном масле) и нонаноилхлорида (2,65 мл, 14,1 ммоль), как описано для соединения 18. Бледно-желтое маслянистое вещество (2,163 г, 60%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (с, 1H), 4,55-4,52 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 2H), 2,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,46-2,42 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 3H), 1,71-1,58 (м, 3H), 1,30-1,22 (м, 10H), 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,85 (т, J=7,2 Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z, %): 311 (MH⁺, 100).

(v) Синтез (S)-N-(2-(2-окспирролидин-1-ил)бутаноил)деканамид (соединение 22)



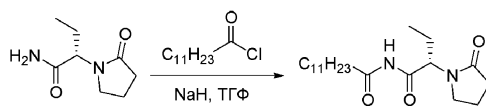
Указанное в заголовке соединение 22 получали из (S)-2-(2-окспирролидин-1-ил)бутанамид (2 г, 11,7 ммоль), NaH (1,41 г, 35,2 ммоль, 60% в минеральном масле) и нонаноилхлорида (2,9 мл, 14,1 ммоль), как описано для соединения 18. Бледно-желтое маслянистое вещество (1,98 г, 52%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (с, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 3,40-3,38 (м, 2H), 2,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,46-2,43 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 3H), 1,72-1,58 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 12H), 0,91 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,85 (т, J=7,2 Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z, %): 325 (MH⁺, 100).

(w) Синтез (S)-N-(2-(2-окспирролидин-1-ил)бутаноил)ундеканамид (соединение 23)



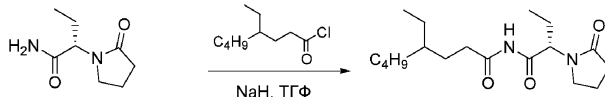
Указанное в заголовке соединение 23 получали из (S)-2-(2-окспирролидин-1-ил)бутанамид (2 г, 11,7 ммоль), NaH (1,41 г, 35,2 ммоль, 60% в минеральном масле) и ундеканойлхлорида (3,35 мл, 14,1 ммоль), как описано для соединения 18. Твердое вещество от белого до грязновато-белого цвета (1,6 г, 39%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (с, 1H), 4,52 (дд, J=3, 9 Гц, 1H), 3,39 (дт, J=1,2, 7,8 Гц, 2H), 2,64 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,46-2,43 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,72-1,68 (м, 1H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,30-1,22 (м, 14H), 0,92-0,89 (м, 3H), 0,88-0,85 (м, 3H). ИЭР-МС (m/z, %): 338 (MH⁺, 100).

(x) Синтез (S)-N-(2-(2-окспирролидин-1-ил)бутаноил)додеканамид (соединение 24)



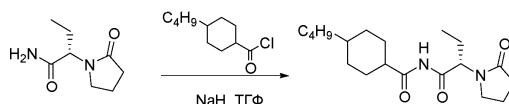
Указанное в заголовке соединение 24 получали из (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида (2 г, 11,7 ммоль), NaH (1,41 г, 35,2 ммоль, 60% в минеральном масле) и додеканоилхлорида (3,10 мл, 14,1 ммоль), как описано для соединения 18. Твердое вещество от белого до грязновато-белого цвета (1,6 г, 40%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (с, 1H), 4,53 (дд, $J=2,4$, 9 Гц, 1H), 3,39 (м, 2H), 2,64 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,46-2,43 (м, 2H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,72-1,68 (м, 1H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,30-1,23 (м, 16H), 0,91 (т, $J=7,8$ Гц, 3H), 0,85 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z , %): 353 (MH^+ , 100).

(y) Синтез 4-этил-N-((S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутаноил)октанамида (соединение 25)



Указанное в заголовке соединение 25 получали из (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида (3,56 г, 20,89 ммоль), NaH (1,95 г, 51,08 ммоль, 60% в минеральном масле) и 4-этилоктаноилхлорида (полученного из 4-этилоктановой кислоты (4,4 мл, 23,21 ммоль) и тионилхлорида (5,0 мл, 69,65 ммоль), как описано для соединения 8), как описано для соединения 18. Бледно-желтое маслянистое вещество (4,9 г, 72%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (с, 1H), 4,51 (дд, $J=2,4$, 6,6 Гц, 1H), 3,38 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,64-2,61 (м, 2H), 2,46-2,43 (м, 2H), 2,07-2,05 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,57-1,55 (м, 2H), 1,28-1,20 (м, 9H), 0,90 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,86 (т, $J=4,2$ Гц, 3H), 0,82 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); ИЭР-МС (m/z , %): 325 (MH^+ , 100).

(z) Синтез (S)-4-бутил-N-((S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутаноил)циклогексан-1-карбоксамид (соединение 26)



Указанное в заголовке соединение 26 получали из (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида (3,13 г, 18,38 ммоль), NaH (1,85 г, 48,46 ммоль, 60% в минеральном масле) и 4-бутилциклогексан-1-карбонилхлорида (полученного из 4-бутилциклогексан-1-карбоновой кислоты (3,5 г, 18,99 ммоль) и тионилхлорида (4,1 мл, 56,69 ммоль), как описано для соединения 8), как описано для соединения 18. Белое твердое вещество (3,95 г, 64%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (с, 1H), 4,55 (дд, $J=6,0$, 9,0 Гц, 1H), 3,44-3,38 (м, 2H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,45-2,41 (м, 2H), 2,05-1,77 (м, 8H), 1,42-1,38 (м, 2H), 1,26-1,10 (м, 7H), 0,92-0,75 (м, 8H); ИЭР-МС (m/z , %): 337 (MH^+ , 100).

Пример 2. Эффективность в модели спровоцированных 6 Гц психометрических судорог, предиктивной для устойчивой к лечению эпилепсии.

I. Материалы и способы.

В указанных экспериментах использовали самцов мышей CD-1, ранее не подверженных экспериментам. В определенное время после предварительного введения лекарства или носителя всех мышей стимулировали электрическим раздражителем (6 Гц, ширина импульса 0,2 мс, продолжительность 3 с, 32 мА) с помощью роговичных электродов, смоченных солевым раствором (установка ЕСТ 57800; Ugo Basile). В предварительных экспериментах было установлено, что указанные параметры раздражителя провоцируют психомоторную судорогу, определяемую по проявлению по меньшей мере одного из следующих вариантов поведения: оцепенение/неподвижность, клонус передних конечностей, хвост Штрауба, горизонтальные движения головы у >95% контрольных животных. Защиту определяли как полное отсутствие всех вышеуказанных вариантов поведения в течение 20 с после стимуляции. Эффективную дозу соединения, необходимую для защиты от психомоторных судорог 50% контрольных животных (т.е. ED_{50}), определяли с помощью программы вычерчивания кривых.

II. Результаты и обсуждение.

Как показано на фиг. 1, предварительное лечение соединением 4 (150-600 мг/кг IP; премедикация за 1 ч) обеспечивало дозозависимое снижение частоты возникновения судорог, так что все мыши, которым вводили соединение 4 в дозе 600 мг/кг IP, были защищены. Для сравнения, у всех мышей, которым вводили носитель (Нос), наблюдали судороги после 6 Гц раздражителя. Ни одна из мышей не была защищена после перорального введения соединения 4 в дозе 600 мг/кг.

Как показано на фиг. 2, предварительное лечение соединением 14 (75-600 мг/кг IP и пероральный способы введения; премедикация за 1 ч) обеспечивало дозозависимое снижение частоты возникновения судорог, так что все мыши, которым вводили соединение 14 в дозе 300-600 мг/кг IP, были защищены. Для сравнения, у всех мышей, которым вводили носитель (Нос), наблюдали судороги после 6 Гц раздражителя.

Как показано на фиг. 3, предварительное лечение соединением 21 (75-600 мг/кг IP и пероральный способы введения; премедикация за 1 ч) обеспечивало дозозависимое снижение частоты возникновения

судорог, так что все мыши, которым вводили соединение 21 в дозе 300-600 мг/кг IP, были защищены. Для сравнения, у всех мышей, которым вводили носитель (Нос), наблюдали судороги после 6 Гц раздражителя.

Как показано на фиг. 4, предварительное лечение соединением 22 (75-600 мг/кг IP и пероральный способ введения; премедикация за 1 ч) обеспечивало дозозависимое снижение частоты возникновения судорог, так что все мыши, которым вводили соединение 22 в дозе 600 мг/кг IP, были защищены. Для сравнения, у всех мышей, которым вводили носитель (Нос), наблюдали судороги после 6 Гц раздражителя.

Как показано на фиг. 5, предварительное лечение соединением 25 (37,5-600 мг/кг IP и пероральный способ введения; премедикация за 1 ч) обеспечивало дозозависимое снижение частоты возникновения судорог, так что все мыши, которым вводили соединение 25 в дозе 300 и 600 мг/кг IP, были защищены. Для сравнения, у всех мышей, которым вводили носитель (Нос), наблюдали судороги после 6 Гц раздражителя.

Как показано на фиг. 6, предварительное лечение соединением 26 (37,5-600 мг/кг IP и пероральный способ введения; премедикация за 1 ч) обеспечивало дозозависимое снижение частоты возникновения судорог, так что все мыши, которым вводили соединение 26 в дозе 300 и 600 мг/кг IP, были защищены. Для сравнения, у всех мышей, которым вводили носитель (Нос), наблюдали судороги после 6 Гц раздражителя.

Пример 3. Действие соединений 20, 25 и 26 в испытании провокации судорог на мышцах.

I. Способы.

Для всех испытаний использовали самцов мышей (с массой тела 20-40 г). Мышей использовали в одном из следующих 4 испытаний провокации судорог: тест максимального электрошока (MES), подкожная инъекция пентилентетразола (scPTZ), провокация судорог стимуляцией 6 Гц (6 Гц) и корнеальный (роговичный) киндлинг. Указанные испытания были выбраны, поскольку ни один отдельный тест не обеспечивает обнаружение всех известных противоэpileптических лекарств (AED), но активность (т.е. предупреждение судорог) всех известных в настоящее время AED обнаруживают по меньшей мере в одном из указанных испытаний. Субъектов испытывали в одном из 4 испытаний судорог спустя определенное время после лечения исследуемым лекарством или контрольным носителем. После введения исследуемого лекарства или носителя пероральным, подкожным или внутрибрюшинным путем всех животных испытывали в соответствии с одним из способов, описанных ниже (1-4). Как правило, премедикацию проводили за 60 минут, хотя в некоторых случаях указанное время варьировали от 30 мин до 4 ч. За исключением модели корнеального (роговичного) киндлинга, после начала припадка у животного или спустя определенное время для демонстрации защиты от судорог фиксировали конечную точку испытания и незамедлительно усыпляли животное.

1. Тест максимального электрошока (тест MES).

Самцов мышей CD-1 испытывали максимальным электрошоком (45 мА, продолжительность 0,2 с, 60 Гц) через роговичные электроды, смоченные солевым раствором (стимулятор шока типа 221; Harvard apparatus). Указанная интенсивность раздражителя провоцирует полные тонические судороги у >95% контрольных животных. Защиту определяли как отсутствие полных тонических судорог в течение 15 с после стимуляции. Для определения эффективности лекарства исследуемое лекарство или носитель вводили отдельным экспериментальным группам в определенное время до испытания MES. Эксперимент прекращали сразу после достижения конечной точки.

2. Тест судорог, спровоцированных подкожным введением пентилентетразола (тест PTZ).

Самцам мышей CD-1 вводили однократную подкожную инъекцию пентилентетразола (PTZ: 85 мг/кг). Указанная доза PTZ провоцирует клонические судороги у >95% контрольных животных. После инъекции PTZ животных сразу переносили в одноместные экспериментальные клетки и непрерывно наблюдали в течение 30 минут. Для определения эффективности лекарства исследуемое лекарство или носитель вводили отдельным экспериментальным группам в определенное время до введения PTZ. Записывали действие лечения на последующие судороги. Защиту определяли как полное отсутствие клонических судорог, включая клонус передних конечностей, в течение 30 минут периода наблюдения. При наличии судорог записывали время их возникновения после инъекции PTZ. Эксперимент прекращали сразу по достижении конечной точки или, в случае защиты, по истечении 30 минут периода испытания.

3. Испытание психомоторных судорог, спровоцированных 6 Гц Самцов мышей CD-1 стимулировали электрическим раздражителем (6 Гц, ширина импульса 0,2 мс, продолжительность 3 с, 32 мА) с помощью роговичных электродов, смоченных солевым раствором (установка ECT 57800; Ugo Basile). Указанные параметры раздражителя провоцируют психомоторную судорогу, определяемую по проявлению по меньшей мере одного из следующих вариантов поведения: оцепенение/неподвижность, клонус передних конечностей, хвост Штрауба, тремор вибрисс, горизонтальные движения головы у >95% контрольных животных в течение 30 с после стимуляции. Для определения эффективности лекарства исследуемое лекарство или носитель вводили отдельным экспериментальным группам в определенное время до испытания 6 Гц. Записывали действие лечения на последующие судороги. Защиту определяли как полное отсутствие всех вышеуказанных вариантов поведения в течение 20 с после стимуляции. Эксперимент пре-

крашали сразу после достижения конечной точки.

4. Корнеальный (роговичный) киндлинг у мышей:

Для указанных испытаний использовали самцов мышей CD-1 (с массой тела 20-40 г). Процедура состояла из 3 фаз: (1) фаза развития киндлинга, (2) фаза стабильности/персистенции киндлинга и (3) фаза испытания лекарства.

1. Фаза развития киндлинга.

Самцов мышей стимулировали умеренным электрошоком (мышцы: 3 мА, продолжительность 3 с, 60 Гц) с помощью роговичных электродов, смоченных солевым раствором (стимулятор шока типа 221; Harvard apparatus). Указанная интенсивность раздражителя первоначально не провоцирует судороги, а вызывает умеренный поведенческий ответ, например, кратковременную (<5 с) неподвижность, настороженность. Мышей стимулировали указанными раздражителями 2 раза в сутки с интервалом не менее 4 ч (т.е. утренняя стимуляция и вечерняя стимуляция) и ежедневно в течение 25 дней. В течение приблизительно 15 дней у животных развивались временные поведенческие изменения, характеризующиеся кратковременными двигательными судорогами в течение приблизительно 30 с после стимуляции. Указанные прогрессирующие поведенческие изменения классифицировали по шкале, разработанной Расиным (1972), т.е.

0=отсутствие реакции или неподвижность,

1=клонус челюстей,

2=миоклонические подергивания передних конечностей, иногда сопровождающиеся покачиванием головы,

3=клонические конвульсии, ограниченные передними конечностями,

4=клонические конвульсии передних конечностей с подъемом на задние лапы и падением,

5=генерализованные клонические конвульсии, связанные с мгновенной потерей равновесия.

Во время многократной роговичной стимуляции мышей, демонстрирующих 3, 4 или 5 стадию, считали субъектами, ответившими на лечение. На основании опубликованных валидационных исследований (Matagne et al., 1998; Rowley et al., 2010) таковые должны появляться через 10-15 дней. После того как животные демонстрировали по меньшей мере 4 последовательные судороги 3-5 стадии, их считали прошедшими киндлинг и переводили на фазу 2. Животных, которые не достигали конвульсий 3-5 стадии через 25 последовательных дней, считали не отвечающими на лечение и исключали из исследования, и усыпляли.

2. Фаза стабильности/персистенции киндлинга.

Перед испытанием лекарства проводили оценку персистенции и стабильности состояния развившегося киндлинга. Для этого исследуемых субъектов в течение минимум 2 дней (максимум 10 дней) оставляли без стимуляции, затем возобновляли стимуляцию два раза в сутки по описанному протоколу. Мышей, которые на этой стадии демонстрировали четыре последовательные судороги 3-5 стадии, считали имеющими персистентное и стабильное состояние развившегося киндлинга и готовыми к испытанию лекарства на 3 фазе. Мышей, которые не демонстрировали 4 последовательные судороги 3-5 стадии в течение 10 сеансов указанной второй фазы, исключали из исследования и усыпляли.

3. Фаза испытания лекарства.

Испытание лекарства проводили с применением схемы повторных измерений на мышках, принимающих до 4 доз исследуемого лекарства и контрольное лечение в уравновешенной последовательности. Между днями испытания лекарства выдерживали интервал 2-3 дня, и в течение промежуточных дней стимуляцию не проводили. В день испытания лекарства перед утренней стимуляцией вводили инъекцию носителя, а перед вечерней стимуляцией вводили инъекцию лекарства. Для каждой стимуляции оценку киндлинга выполняли в соответствии со шкалой оценок Расина (1972). Исследуемое соединение или носитель вводили пероральным, подкожным или внутривенным путем. Как правило, премедикацию проводили за 1 ч.

II. Результаты и обсуждение.

На фиг. 7-10 представлены результаты испытания соединения 20 в вышеописанных испытаниях судорог. Как показано на фиг. 7-10, предварительное лечение мышей соединением 20 обеспечивало уменьшение судорог в сравнении с контрольным носителем.

На фиг. 11-13 представлены результаты испытания соединения 25 в вышеописанных испытаниях судорог. Как показано на фиг. 11-13, предварительное лечение мышей соединением 25 обеспечивало уменьшение судорог в сравнении с контрольным носителем.

На фиг. 14-16 представлены результаты испытания соединения 26 в вышеописанных испытаниях судорог. Как показано на фиг. 14-16, предварительное лечение мышей соединением 26 обеспечивало уменьшение судорог в сравнении с контрольным носителем.

В табл. 1 представлены значения ED₅₀ для соединений 20, 25 и 26, полученные в вышеуказанных испытаниях.

Полное содержание всех публикаций, патентов и патентных заявок включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, как если бы включение посредством ссылки было специально и отдельно указано для каждой отдельной публикации, патента или патентной заявки. Если какой-

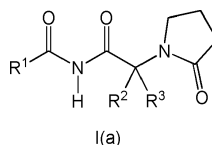
либо термин в настоящей заявке имеет иное определение в каком-либо документе, включенном посредством ссылки, то в качестве определения указанного термина следует использовать определение, представленное в настоящем документе.

Таблица 1

Модели провокации судорог у мышей	Соединение Способ введения дозы	20		25		26	
		IP	PO	IP	PO	IP	PO
6 Гц	EC50 (мг/кг)	90	130	46	50	80	88
	EC50 (ммоль/кг)	0,3	0,44	0,14	0,15	0,24	0,26
MES	EC50 (мг/кг)	>600	>600	397	>600	>600	>600
	EC50 (ммоль/кг)	>2,02	>2,02	1,22	>1,85	>1,78	>1,78
ScPTZ	EC50 (мг/кг)	>600	>600	310	600	230	300
	EC50 (ммоль/кг)	>2,02	>2,02	0,95	1,85	0,68	0,89

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I(a)



где R¹ выбран из C₄₋₁₅алкила, C₄₋₁₅алкенила, C₃₋₁₀циклоалкиленC₁₋₁₀алкила, C₅₋₁₀циклоалкениленC₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₀циклоалкиленC₂₋₁₀алкенила и C₅₋₁₀циклоалкениленC₂₋₁₀алкенила; и

R² и R³, каждый независимо, выбраны из H, C₁₋₈алкила и C₂₋₈алкенила; или

R² и R³ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C₃₋₁₀циклоалкан или C₅₋₁₀циклоалкен, или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

2. Соединение по п.1, где R¹ является C₆₋₁₂алкилом, C₆₋₁₂алкенилом, C₃₋₈циклоалкиленC₁₋₈алкилом или C₃₋₈циклоалкиленC₂₋₈алкенилом.

3. Соединение по п.2, где R¹ выбран из n-пентила, n-гексила, n-гептила, n-октила, n-нонила, n-децила, n-ундецила, 3-метилгептила, 1-пропилбутила, 3-этилгептила и 4-бутилциклогексила.

4. Соединение по п.3, где R¹ выбран из n-гептила, n-октила, n-нонила, 3-этилгептила и 4-бутилциклогексила.

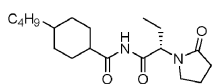
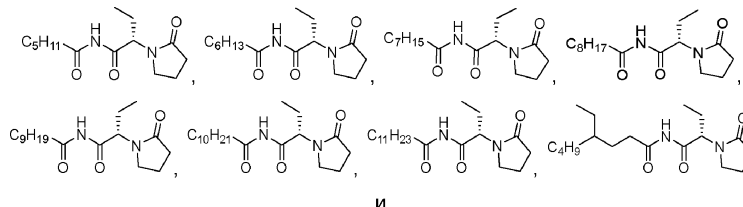
5. Соединение по любому из пп.1-4, где R² является H, и R³ является C₁₋₈алкилом или C₂₋₈алкенилом.

6. Соединение по п.5, где R² является H, и R³ является C₁₋₈алкилом.

7. Соединение по п.6, где R² является H, и R³ является C₁₋₄алкилом.

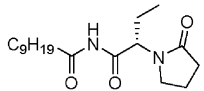
8. Соединение по п.7, где R² является H, и R³ является этилом.

9. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из



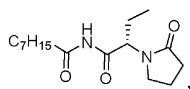
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

10. Соединение по п.1, где указанным соединением является



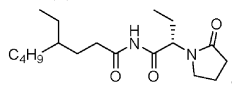
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

11. Соединение по п.1, где указанным соединением является



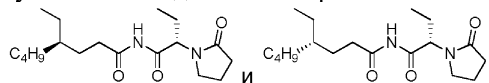
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

12. Соединение по п.1, где указанным соединением является



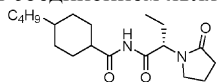
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

13. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из



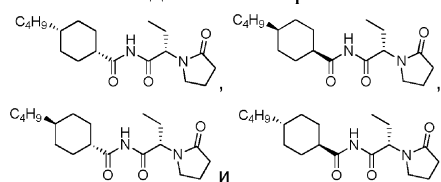
или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

14. Соединение по п.1, где указанным соединением является



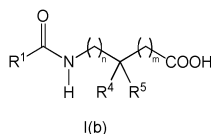
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

15. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

16. Соединение формулы I(b):



где n и m, каждый равен 1;

R¹ выбран из C₆₋₁₂алкила, C₆₋₁₂алкенила, C₃₋₈циклоалкиленC₁₋₈алкила и C₃₋₈циклоалкиленC₂₋₈алкенила; и

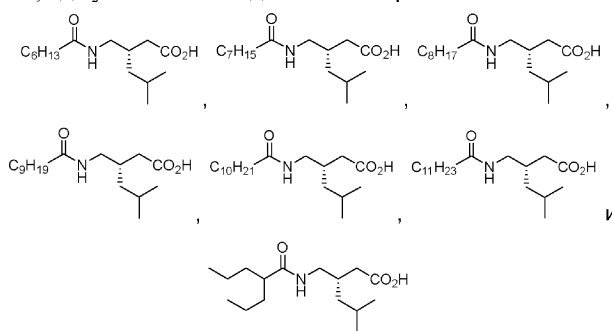
R⁴ является H и R⁵ является C₁₋₈алкилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

17. Соединение по п.16, где R¹ выбран из н-гексила, н-гептила, н-октила, н-нонила, н-децила, н-ундецила, 3-метилгептила, 1-пропилбутила, 3-этилгептила и 4-бутилциклогексила.

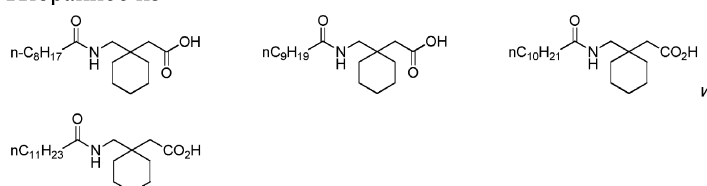
18. Соединение по п.17, где R¹ является н-гептилом, н-октилом, н-нонилом, 3-этилгептилом или 4-бутилциклогексиллом.

19. Соединение по п.16, где указанное соединение выбрано из



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

20. Соединение, выбранное из



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

21. Фармацевтическая композиция для лечения эпилепсии или заболевания, расстройства или патологического состояния ЦНС, выбранного из неэпилептических судорог, когнитивной дисфункции, когнитивного функционирования, тревожного расстройства и хронической боли, содержащая соединение по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.

22. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата для лечения эпилепсии у субъекта, нуждающегося в этом.

23. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для получения лекарственного средства для лечения эпилепсии у субъекта, нуждающегося в этом.

24. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния ЦНС, выбранного из неэпилептических судорог, когнитивной дисфункции, когнитивного функционирования, тревожного расстройства и хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом.

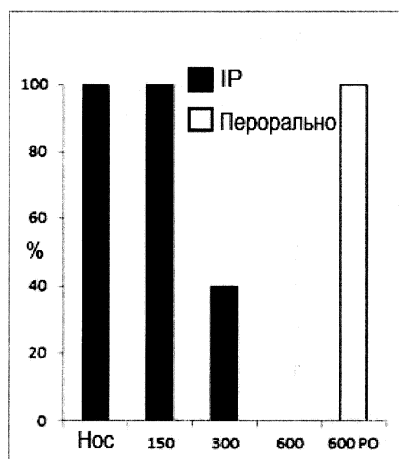
25. Применение соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния ЦНС, выбранного из неэпилептических судорог, когнитивной дисфункции, когнитивного функционирования, тревожного расстройства и хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом.

26. Применение по любому из пп.22-25, отличающееся тем, что субъектом является млекопитающее.

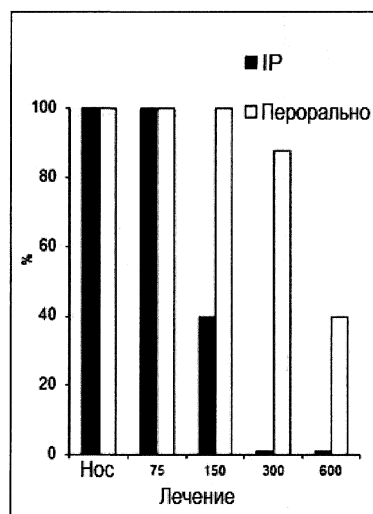
27. Применение по п.26, отличающееся тем, что млекопитающим является человек.

28. Применение по п.26, отличающееся тем, что млекопитающим является домашнее животное.

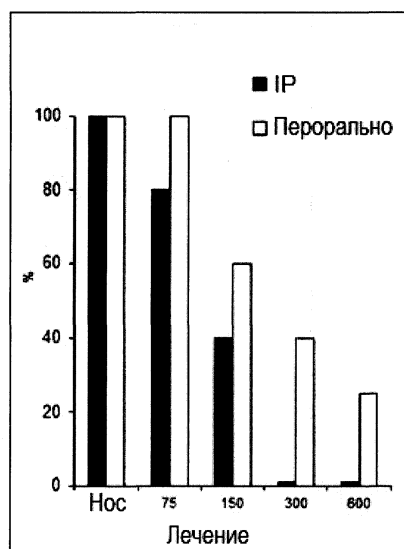
29. Применение по п.26, отличающееся тем, что млекопитающим является сельскохозяйственное животное.



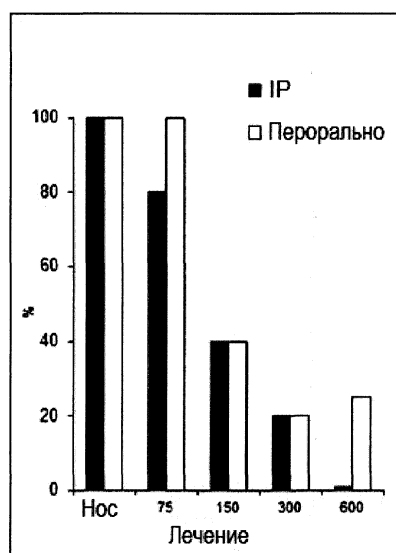
Фиг. 1



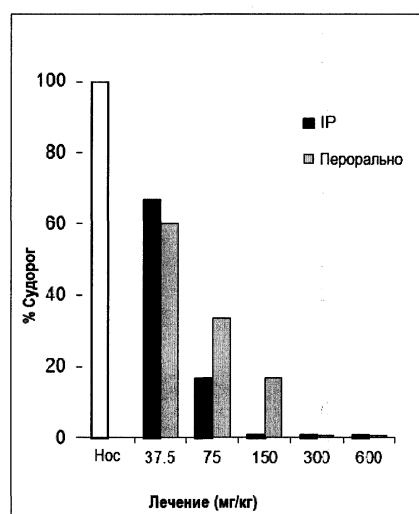
Фиг. 2



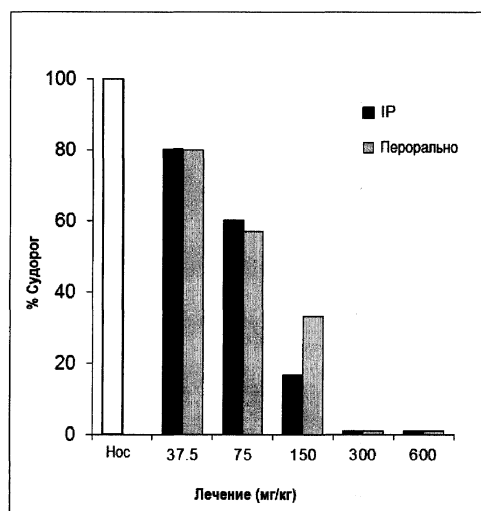
Фиг. 3



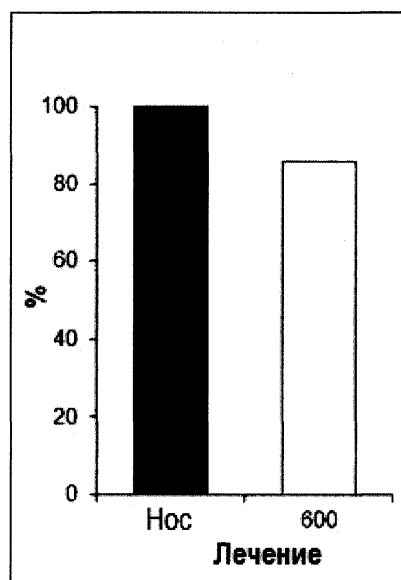
Фиг. 4



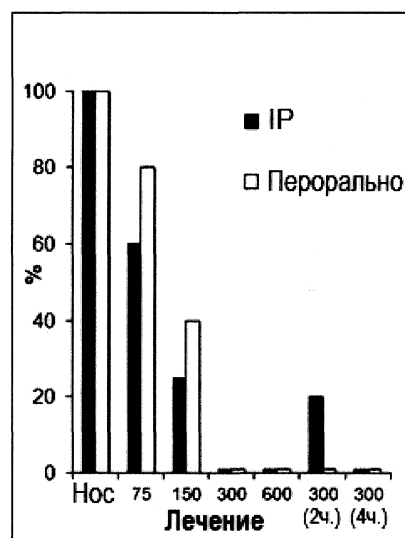
Фиг. 5



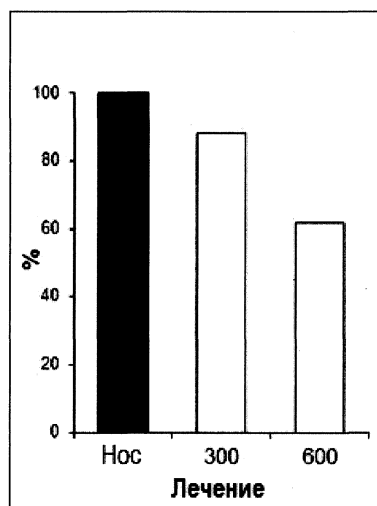
Фиг. 6



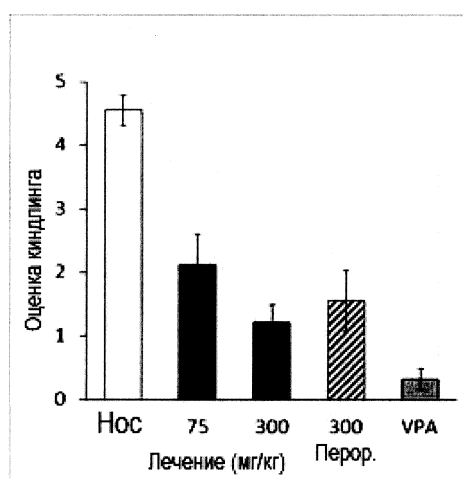
Фиг. 7



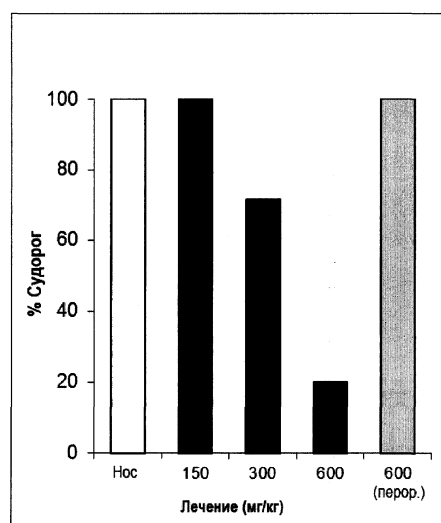
Фиг. 8



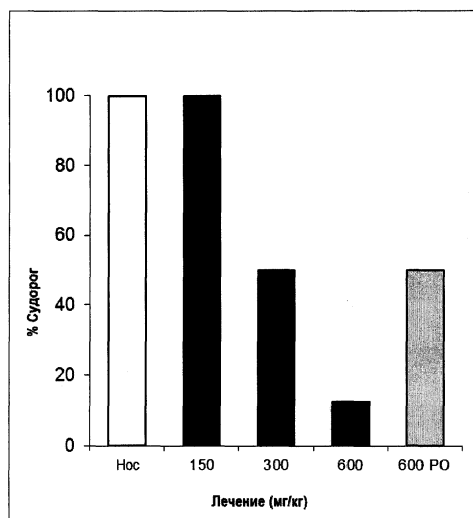
Фиг. 9



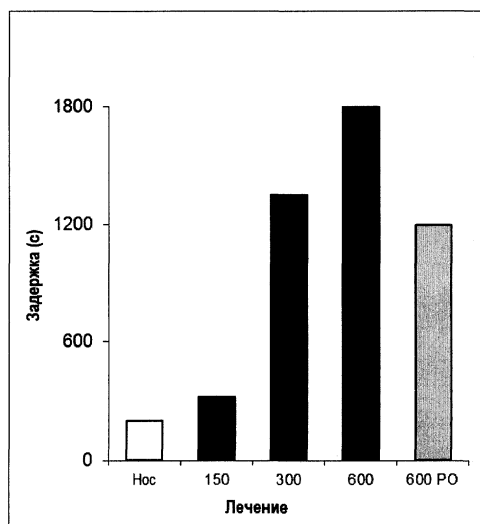
Фиг. 10



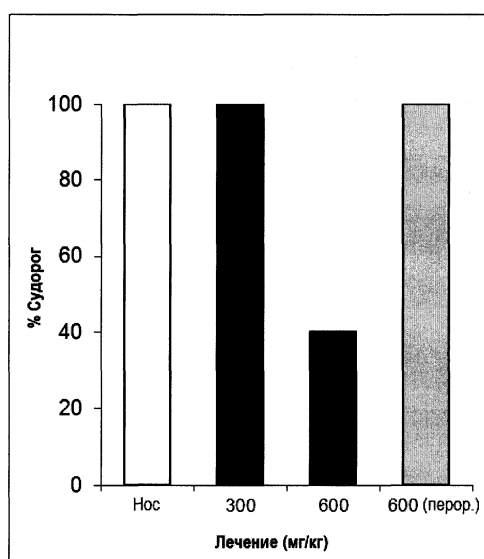
Фиг. 11



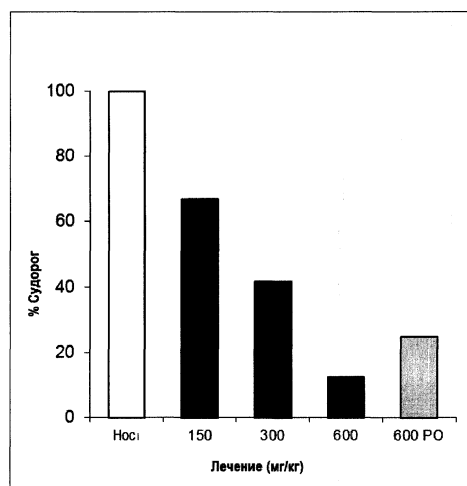
Фиг. 12



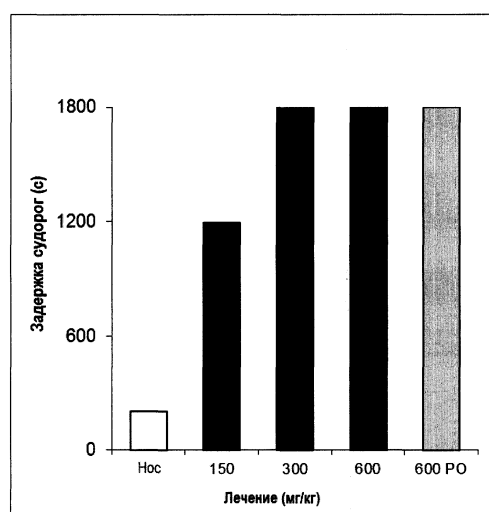
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2