

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045018**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.26**

(21) Номер заявки  
**202092673**

(22) Дата подачи заявки  
**2011.02.09**

(51) Int. Cl. *A61K 31/4015* (2006.01)  
*A61K 31/445* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

---

(31) **61/302,760**

(32) **2010.02.09**

(33) **US**

(43) **2021.03.31**

(62) **201290764; 2011.02.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДЗЕ ДЖОНС ХОПКИНС  
ЮНИВЕРСИТИ (US)**

(72) Изобретатель:  
**Галлахер Михела, Хаберман Ребекка,  
Кох Мин Тен (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) WO-A2-2009011412  
EP-A1-1731149  
US-A1-20080167291  
WO-A1-2009086046

(57) Изобретение относится к способам и композициям, улучшающим когнитивную функцию посредством использования сочетания ингибитора синаптического везикулярного белка 2A (SV2A) и ингибитора ацетохолинэстеразы (AChEI) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов. В частности, оно относится к использованию сочетания ингибитора SV2A и AChEI для лечения нарушения центральной нервной системы с когнитивным расстройством у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включая без ограничения субъектов, страдающих или подверженных риску заболевания возрастным когнитивным расстройством, умеренным когнитивным расстройством (MCI), деменцией, болезнью Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD), шизофренией, боковым амиотрофическим склерозом (ALS) и связанным с лечением рака когнитивным расстройством.

**B1**

**045018**

**045018**

**B1**

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/302760 (поданной 9 февраля 2010 г.), содержание и раскрытия которой включены во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к способам и композициям, улучшающим когнитивную функцию посредством использования сочетания ингибитора синаптического везикулярного белка 2А (SV2А) и ингибитора ацетохолинэстеразы (AChEI). В частности, настоящее изобретение относится к использованию сочетания ингибитора SV2А и AChEI для лечения нарушений центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включая без ограничения субъектов, страдающих или подверженных риску заболевания возрастным когнитивным расстройством, умеренным когнитивным расстройством (MCI), амнестическим MCI, возрастным расстройством памяти (AAMI), возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD), деменцией, болезнью Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD), шизофренией, боковым амиотрофическим склерозом (ALS) и связанным с лечением рака когнитивным расстройством.

### **Предпосылки создания настоящего изобретения**

Когнитивная способность может снижаться вследствие нормального старения или вследствие нарушения центральной нервной системы.

Значительная популяция лиц пожилого возраста сталкивается со снижением когнитивной способности, которое выходит за рамки обычного при нормальном старении. Такая возрастная утрата когнитивной функции клинически характеризуется прогрессирующей потерей памяти, восприятия, мышления и суждения. Умеренное когнитивное расстройство (MCI), возрастное расстройство памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD) или подобные клинические группы принадлежат к числу групп, которые связаны с такой возрастной утратой когнитивной функции. По некоторым оценкам только в США проживает более чем 16 млн человек с AAMI (Barker et al., 1995) и по оценкам 5,5-7 млн жителей США в возрасте старше 65 поражены MCI (Plassman et al., 2008).

Другие нарушения центральной нервной системы (ЦНС), такие как деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) и связанное с лечением рака когнитивное расстройство, также ассоциированы с когнитивным расстройством.

Поэтому существует необходимость в эффективном лечении нарушений центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством и улучшении когнитивной функции у пациентов с диагностированным возрастным когнитивным расстройством, MCI, амнестическим MCI, AAMI, ARCD, деменцией, AD, продромальной AD, PTSD, шизофренией, боковым амиотрофическим склерозом (ALS), связанным с лечением рака когнитивным расстройством и сходными нарушениями центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством или риском его развития.

Гидрохлорид такрина (COGNEX™), первое одобренное FDA лекарство против болезни Альцгеймера (AD), представляет собой AChEI (Cutler et al., 1993). Другие примеры AChEI, используемые в клинике, включают галантамин (REMINYL™) или ривастигмин (EXELON™). Однако эти лекарства продемонстрировали ограниченную эффективность в улучшении когнитивной функции у пациентов с болезнью Альцгеймера и обладали профилем побочных действий, ограничивающим применение. Другой AChEI, донепезил (также известный как ARICEPT™), по-видимому, более эффективен, чем такрин. У получающих донепезил пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдаются легкие улучшения когнитивной функции (Barner et al., 1998; Rogers et al., 1998), но применимость донепезила ограничена вследствие его умеренной эффективности и побочных эффектов. Долгосрочная терапевтическая эффективность донепезила также все больше ставится под вопрос (Maggini et al., 2006; Petersen et al., 2006). Поэтому существует необходимость в более эффективном лечении нарушений с когнитивной дисфункцией и, в частности, когнитивного расстройства у пациентов с AD.

### **Краткое описание изобретения**

Согласно первому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения или улучшения когнитивной функции у субъекта, страдающего нарушением центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством или подверженного риску заболевания им, причем способ включает этап введения упомянутому субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора SV2А или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа в сочетании с терапевтически эффективным количеством AChEI или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, способы согласно настоящему изобретению предупреждают или замедляют прогрессирование упомянутого нарушения ЦНС с когнитивным расстройством у упомянутого субъекта. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения, способы согласно настоящему изобретению смягчают, уменьшают интенсивность или замедляют прогрессирование одного или нескольких симптомов, ассоциированных с упомянутым нарушением ЦНС с когнитивным расстройством, у упомянутого субъекта.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A и/или AChEI вводят в дозах, которые являются субтерапевтическими по сравнению с дозами, в которых они являются терапевтически эффективными при введении без другого вещества.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения нарушение ЦНС с когнитивным расстройством представляет собой возрастное когнитивное расстройство, такое как умеренное когнитивное расстройство (MCI), возрастное расстройство памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD). Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения MCI представляет собой амнестическое MCI. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения нарушение ЦНС с когнитивным расстройством представляет собой деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальную AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, боковой амиотрофический склероз (ALS) или связанное с лечением рака когнитивное расстройство. Согласно одному варианту осуществления субъект, страдающий таким нарушением ЦНС или таким когнитивным расстройством, представляет собой пациента-человека.

Ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф, который применим в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включает ингибиторы, раскрытые, например, в заявке на выдачу патента США 12/580464, международной патентной заявке PCT/US 2009/005647, заявке на выдачу патента США 61/105847, заявке на выдачу патента США 61/152631 и заявке на выдачу патента США 61/175536. Однако любой ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф может быть использован в способах и композициях согласно настоящему изобретению. Согласно другим вариантам осуществления, ингибитор SV2A выбирают из группы ингибиторов SV2A, ссылка на которые приводится в международных патентных заявках WO 2010/144712, WO 2010/002869, WO 2008/132139, WO 2007/065595, WO 2006/128693, WO 2006/128692, WO 2005/054188, WO 2004/087658, WO 2002/094787, WO 2001/062726; патентах США №№ 7465549, 7244747, 5334720, 4696943, 4696942; опубликованных заявках на выдачу патента США №№ 20090312333, 20090018148, 20080081832, 2006258704; и патентах Великобритании №№ 1039113 и 1309692, или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или полиморфов. Согласно другим вариантам осуществления ингибитор SV2A выбирают из группы, состоящей из леветирацетама, бриварацетама и селтрацетама, или их производных, аналогов, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или полиморфов. Согласно другим вариантам осуществления, ингибитор SV2A представляет собой леветирацетам или его производное, аналог, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф.

AChEI или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф, который применим в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включает ингибиторы, раскрытые, например, в международных патентных заявках WO 2010/057088, WO 2009/008769, WO 2008/097546, WO 2008/074896, WO 2008/073452, WO 2007/127474, WO 2007/107846, WO 2006/097588, WO 2006/071274, WO 2006/070394, WO 2006/060082, WO 2006/040688, WO 2005/092009, WO 2005/079789, WO 2005/074535, WO 2005/072713, WO 2005/042475, WO 2005/039580, WO 2005/027975, WO 2004/084884, WO 2004/080393, WO 2004/052348, WO 2004/037234, WO 2004/034963, WO 2004/032929, WO 2003/101458, WO 2003/091220, WO 2003/082820, WO 2003/082794, WO 2003/020289, WO 2002/074293, WO 2002/032412, WO 2001/085145, WO 2001/078728, WO 2001/066114, WO 2001/066096, WO 2001/021590, WO 2001/000215, WO 2000/033840, WO 2000/030446, WO 2000/023057, WO 2000/015205, WO 2000/009483, WO 2000/007600, WO 2000/002549, WO 1999/047131, WO 1999/008672, WO 1999/007359, WO 1998/039000, WO 1998/030243, WO 1997/138993, WO 1997/119059, WO 1997/038993, WO 1997/029750, WO 1997/021681, WO 1997/013754, WO 1997/008146, WO 1996/040682, WO 1994/029255, WO 1994/020476, WO 1994/019356, WO 1993/116690, WO 1993/113100, WO 1993/007140, WO 1993/003041, WO 1993/003034, WO 1992/019238, WO 1992/017475, WO 1991/003467 и WO 1988/008708; патентах США №№ 7846930, 7732162, 7635709, 7378425, 6495700, 6479523, 6372760, 6245911, 6140321, 5985864, 5965571, 5965569, 5750542, 5744476, 5693668, 5668117, 5663448, 5622976, 5603176, 5602176, 5574046, 5455245, 5391553, 5389629, 5364864, 5338548, 5302593, 5300517, 5288758, 5246947, 5231093, 5187165, 5166181, 5106856, 5102891, 5100901, 4950658, 4948807, 4948807, 4948807, 4914102, 4895841, 4895841, 4816456, 4663318, 4663318, 4663318 и 2701225; заявках на выдачу патента Японии №№ 4-216704 и 4-187674; патенте Канады № 2,180,703; опубликованных европейских патентных заявках №№ 298202, 236684, 409676, 411534, 468187, 477903, 481429, 487071, 611769, 703901, 1050303, 2018874 и 2260839; опубликованных заявках на выдачу патента США №№ 20010036949, 20020119963, 20030078252, 2003069289, 20040082644, 20050245504, 20050124642, 20060052428, 20070275959, 20080103105, 20080261950, 20090124659, 20100152108, 20100227852 и 20100311697. Однако любой AChEI или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф может быть использован в способах и композициях согласно настоящему изобретению.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф может быть введен в дозах раскрытых, например, в заявке на выдачу патента США 12/580464, международной патентной заявке PCT/US 2009/005647, заявке на выдачу патента США 61/105847, заявке на выдачу патента США 61/152631 и за-

явке на выдачу патента США 61/175536. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей приблизительно от 0,001 до 5 мг/кг. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей приблизительно от 0,1 до 5 мг/кг, или приблизительно от 1 до 2 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,4 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,6 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,001 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,5 до 5 мг/кг, или приблизительно от 0,05 до 0,5 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления применяют субтерапевтическое количество ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа. Такое субтерапевтическое количество может составлять, например, суточную дозу менее чем 5 мг/кг, менее чем 2,5 мг/кг, менее чем 2 мг/кг, менее чем 1,5 мг/кг, менее чем 1 мг/кг, менее чем 0,5 мг/кг, менее чем 0,1 мг/кг, менее чем 0,05 мг/кг, менее чем 0,01 мг/кг, менее чем 0,005 мг/кг, или менее чем 0,001 мг/кг, вводимую каждые 12 или 24 ч.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения AChEI или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей приблизительно от 0,1 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления вводят субтерапевтическое количество AChEI или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа. Согласно некоторым вариантам осуществления, вводимое субтерапевтическое количество AChEI составляет суточную дозу менее чем приблизительно 10 мг, менее чем приблизительно 5 мг, менее чем приблизительно 2 мг, менее чем приблизительно 1 мг, менее чем приблизительно 0,5 мг.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A и AChEI, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы, вводят одновременно или последовательно, или в единой лекарственной форме или в совместно упакованных отдельных лекарственных формах. Согласно другим вариантам осуществления ингибитор SV2A и AChEI, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят разными путями. Используемый в настоящем документе термин "сочетание" включает введение посредством любых из указанных лекарственных форм или путей введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения сочетанное лечение обладает по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз более длительным или улучшенным терапевтическим эффектом у субъекта, чем эффект, который достигается путем введения AChEI или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа без ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения сочетанное лечение обладает по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз более длительным или улучшенным терапевтическим эффектом у субъекта, который достигается путем введения ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа без AChEI или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу увеличения терапевтического индекса AChEI или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа в способе лечения нарушения центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включающему введение упомянутому субъекту ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом или полиморфом.

Согласно некоторым вариантам осуществления увеличение терапевтического индекса AChEI или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс AChEI при введении без ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа AChEI при введении без ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу увеличения терапевтического индекса ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа в способе лечения нарушения центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включающему введение упо-

мянутому субъекту ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом или полиморфом.

Согласно некоторым вариантам осуществления увеличение терапевтического индекса ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс ингибитора SV2A, гидрата, сольвата или полиморфа при введении без AChEI или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа ингибитора SV2A при введении без AChEI или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или улучшения когнитивной функции у субъекта, страдающего нарушением центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством или подверженного риску заболевания им, причем композиция содержит ингибитор SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представлена в твердой форме. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представлена в жидкой форме. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представлена в виде водного раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представлена в форме суспензии. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представлена в виде формы с замедленным высвобождением, формы с контролируемым высвобождением, формы с отсроченным высвобождением или формы с длительным высвобождением. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представлена в виде единой лекарственной формы. Согласно другим вариантам осуществления два компонента композиции представлены в виде совместно упакованных отдельных форм доставки.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиция содержит леветирацетам или его производное, аналог, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф, и донепезил или его производное, аналог, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в композиции в количестве 0,07-350 мг, или 50-250 мг, или 3-50 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в количестве менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения AChEI или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в количестве от 0,1 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления AChEI или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в количестве менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 отражены эффекты введения леветирацетама на сохранение пространственной памяти у десяти крыс с возрастными расстройствами (AI) в тесте с восьмирукавным радиальным лабиринтом (RAM). Использовали шесть вариантов лечения: контроль с введением среды, леветирацетам (1,25 мг/кг/сутки), леветирацетам (2,5 мг/кг/сутки), леветирацетам (5 мг/кг/сутки), леветирацетам (10 мг/кг/сутки) и леветирацетам (20 мг/кг/сутки). В использованном тесте с RAM существует одночасовая задержка между представлением набора рукавов (5 доступных рукавов и 3 заблокированных рукава) и выполнением восьмирукавного win-shift теста (8 доступных рукавов). За 30-40 мин до ежедневного испытания крыс подвергают предварительной обработке путем единовременной обработки лекарством/контролем. В качестве меры сохранения пространственной памяти использовали число ошибок, совершенных крысами в течение фазы сохранения. Ошибки определяли как случаи, при которых крысы входили в рукав, пища в котором уже была найдена во время предшествующего задержке этапы испытания, или при которых крысы повторно входили в рукав, который уже посещали, на этапе после задержки. Для сравнения числа ошибок между различными дозами леветирацетама и контролем с введением среды использовали парные t-критерии.

На фиг. 2 отражены эффекты введения только донепезила и введения сочетания донепезила и леветирацетама на сохранение пространственной памяти у восьми крыс с возрастными расстройствами (AI) в тесте с восьмирукавным радиальным лабиринтом (RAM). Использовали четыре варианта лечения: контроль с введением среды, только донепезил (1 мг/кг/сутки), донепезил (2 мг/кг/сутки) и сочетание донепезила (1 мг/кг/сутки) и леветирацетама (2,5 мг/кг/сутки). В использованном тесте с RAM существует одночасовая задержка между представлением набора рукавов (5 доступных рукавов и 3 заблокированных рукава) и выполнением восьмирукавного win-shift теста (8 доступных рукавов). За 30-40 мин до еже-

дневного испытания крыс подвергают предварительной обработке путем единовременной обработки лекарством/контролем. В качестве меры сохранения пространственной памяти использовали число ошибок, совершенных крысами в течение фазы сохранения. Ошибки определяли как случаи, при которых крысы входили в рукав, пища в котором уже была найдена во время предшествующего задержке этапа испытания, или при которых крысы повторно входили в рукав, который уже посещали, на этапе после задержки. Для сравнения числа ошибок между различными дозами леветирацетама и контролем с введением среды использовали парные t-критерии. Относительно контроля с введением среды сочетание до-непезила (1 мг/кг/сутки) и леветирацетама (2,5 мг/кг/сутки) значительно улучшает работу памяти ( $t(7)=2,16, p=0,034$ ).

На фиг. 3 отражен экспериментальный план испытаний на людях с лечением леветирацетамом.

На фиг. 4А отражена средняя активность в левом СА3 у субъектов с аМСИ с лечением плацебо и у соответствующих по возрасту контрольных субъектов с лечением плацебо в процессе представления стимулов-приманок, которые субъекты правильно определяли как "сходные".

На фиг. 4В отражена средняя активность в левом СА3 у субъектов с аМСИ с лечением плацебо или с лечением леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) в процессе представления стимулов-приманок, которые субъекты правильно определяли как "сходные".

Фиг. 4С представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 4А и 4В.

На фиг. 5А отражена средняя активность в левой энторинальной области коры у соответствующих по возрасту контрольных субъектов с лечением плацебо и у субъектов с аМСИ с лечением плацебо в процессе представления стимулов-приманок, которые субъекты правильно определяли как "сходные".

На фиг. 5В отражена средняя активность в левой энторинальной области коры у одних и тех же субъектов с аМСИ с лечением плацебо или с лечением леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) в процессе представления стимулов-приманок, которые субъекты правильно определяли как "сходные".

Фиг. 5С представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 5А и 5В.

На фиг. 6А отражен пример последовательности изображений, представленных пациентам в тесте принудительного точного выбора из трех альтернатив, описанном в Примере 2.

На фиг. 6В отражены образцы пар сходных изображений ("приманка").

На фиг. 7 представлено отличие между субъектами с аМСИ (плацебо) и соответствующими по возрасту контрольными субъектами (плацебо) при выполнении ими теста принудительного точного выбора из трех альтернатив, описанного в примере 2. Каждый столбец представляет пропорцию ответов у субъектов (старое, сходное или новое) в процессе представления изображения-приманки.

На фиг. 8 представлено отличие между одними и теми же субъектами с аМСИ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими теста принудительного точного выбора из трех альтернатив, описанного в примере 2. Каждый столбец представляет пропорцию ответов у субъектов (старое, сходное или новое) в процессе представления изображения-приманки.

Фиг. 9 представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 7 и 8.

На фиг. 10А представлено отличие между соответствующими по возрасту контрольными субъектами (плацебо) и субъектами с аМСИ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими теста Бушке на селективное запоминание - отсроченное припоминание.

Фиг. 10В представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 10А.

На фиг. 11А представлено отличие между субъектами в контрольной группе (плацебо) и субъектами с аМСИ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими теста визуальной ретенции Бентона.

Фиг. 11В представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 11А.

На фиг. 12А представлено отличие между субъектами в контрольной группе (плацебо) и субъектами с аМСИ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими вербального теста парных ассоциаций - узнавание.

Фиг. 12В представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 12А.

На фиг. 13А представлено отличие между субъектами в контрольной группе (плацебо) и субъектами с аМСИ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими вербального теста парных ассоциаций - отсроченное припоминание.

Фиг. 13В представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 13А.

Фиг. 14А представляет собой таблицу, показывающую процесс отбора субъектов для испытаний леветирацетама на людях, описанных в примере 2.

Фиг. 14В представляет собой таблицу, показывающую характеристики субъектов, выбранных для испытаний леветирацетама на людях, описанных в примере 2.

#### **Подробное описание настоящего изобретения**

Если в настоящем документе иное не определено особо, то научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, будут иметь значения, которые обыкновенно понятны специалисту в

данной области техники. В целом, описанные в настоящем документе номенклатура и методики, используемые применительно к клеточной и тканевой культуре, молекулярной биологии, биологии клеток и злокачественных опухолей, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетике и химии белков и нуклеиновых кислот, являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники.

Если иное не указано особо, то способы и методики согласно настоящему изобретению, как правило, осуществляют в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые процитированы и обсуждаются на всем протяжении настоящего описания (см., например, "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Используемые в настоящем документе химические термины используют в соответствии с общепринятой в данной области техники практикой применения, представленной на примере "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все вышеупомянутые и любые иные публикации, патенты и опубликованные заявки на выдачу патента, на которые приводится ссылка в настоящей заявке, включены в частности в настоящий документ посредством ссылки. В случае конфликта, настоящее описание, включая его конкретные определения, будет являться определяющим.

На протяжении всего настоящего описания следует понимать, что слово "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", подразумевает включение определенного целого числа (или компонента) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключение любого другого целого числа (или компонента) или группы целых чисел (или компонентов).

Формы единственного числа "a", "an" и "the" включают формы множественного числа, если в контексте ясно не определено иное.

Термин "включая" используется для обозначения термина "включая без ограничения". Термины "включая" и "включая без ограничения" используются взаимозаменяемо.

Термин "средство" используется в настоящем документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая его части, а также гуманизованные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его части, например, пептид, липид, углеводород) или экстракта, полученного из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или клетки или ткани животных (в частности, млекопитающих). Средства включают, например, средства, которые являются известными применительно к структуре, и средства, которые являются неизвестными применительно к структуре.

Активность таких средств в качестве ингибитора SV2A или AChEI может делать их применимыми в качестве "терапевтических средств" в способах и композициях согласно настоящему изобретению.

Термины "пациент", "субъект" или "лицо" используются взаимозаменяемо и относятся как к человеку, так и к отличному от человека животному. Указанные термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (включая жвачных, свиней и т.д.), домашние животные (например, собаки, кошки, и т.д.) и грызуны (например, мыши и крысы).

Термины "когнитивная функция" или "когнитивный статус" относятся к любому интеллектуальному процессу высокого порядка в головном мозге или к состоянию умственных способностей, соответственно, участвующих в обучении и/или памяти, включая без ограничения внимание, получение информации, обработку информации, рабочую память, кратковременную память, долговременную память, антероградную память, ретроградную память, извлечение из памяти, научение реакции различения, принятие решений, контроль тормозных реакций, установление-переключение внимания, научение с отсроченным подкреплением, переделку навыка, интегрирование сознательного поведения во времени и выражение интереса к окружающей обстановке и уходу за собой.

У людей когнитивная функция может быть измерена, например и без ограничения, по шкале общего клинического впечатления от изменения (шкала CIBIC-plus), по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), по нейропсихиатрическому опроснику (NPI), по клинической рейтинговой шкале деменции (CDR), по Кембриджской автоматизированной батарее нейрофизиологических тестов (CANTAB), по гериатрической шкале клинической оценки Sandoz (SCAG), по тесту Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974), по вербальному субтесту парных ассоциаций, по субтесту на логическую память, по субтесту визуальной репродукции по шкале памяти Векслера нового пересмотра (WMS-R) (Wechsler, 1997), по тесту визуальной ретенции Бентона, или исходя из теста принудительного точного выбора из трех альтернатив (см. Folstein et al., J Psychiatric Res 12:189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5:266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 и Masur et al., 1994).

В экспериментальных моделях на животных когнитивная функция может быть измерена различны-

ми общепринятыми способами, известными в данной области техники, включая применение водного лабиринта Морриса (MWM), кольцевого лабиринта Бернса, приподнятого радиального лабиринта, Т-образного лабиринта или любых других лабиринтов, в которых животные используют пространственную информацию. Для определения когнитивной функции также могут быть использованы другие тесты, известные в данной области техники, такие как тесты распознавания нового объекта и распознавания запаха.

Когнитивная функция может быть также измерена с использованием методик визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET), функциональная магнитно-резонансная томография (fMRI), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), или любая другая методика визуализации, которая позволяет измерить мозговую функцию. У животных когнитивная функция может быть также измерена с помощью электрофизиологических методик.

Термин "активация" когнитивной функции относится к воздействию на нарушенную когнитивную функцию с тем, чтобы она более близко соотносилась с функцией нормального не страдающего расстройством субъекта. Когнитивная функция может быть активирована до любой определяемой степени, но у людей ее предпочтительно активируют настолько, чтобы позволить страдающему расстройством субъекту осуществлять повседневную нормальную жизнедеятельность с тем же уровнем эффективности, что и нормальный не страдающий расстройством субъект.

В некоторых случаях термин "активация" когнитивной функции у субъекта, страдающего возрастным когнитивным расстройством, относится к воздействию на нарушенную когнитивную функцию с тем, чтобы она более близко соотносилась с функцией соответствующего по возрасту нормального не страдающего расстройством субъекта или с функцией молодого взрослого субъекта. Когнитивная функция у такого субъекта может быть активирована до любой определяемой степени, но у людей ее предпочтительно активируют настолько, чтобы позволить страдающему расстройством субъекту осуществлять повседневную нормальную жизнедеятельность с тем же уровнем эффективности, что и соответствующий по возрасту нормальный не страдающий расстройством субъект или молодой взрослый субъект.

Термин "сохранение" когнитивной функции относится к воздействию на нормальную или нарушенную когнитивную функцию с тем, чтобы она не снижалась или не падала ниже значения, которое наблюдалось у субъекта на первом осмотре или при постановке диагноза, или такое снижение отсрочивалось.

Термин "улучшение" когнитивной функции включает активацию когнитивной функции и/или сохранение когнитивной функции у субъекта.

Термин "когнитивное расстройство" относится к когнитивной функции субъекта, которая не является столь же здоровой, как предполагаемая функция у нормального не страдающего расстройством субъекта. В некоторых случаях когнитивная функция снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более, по сравнению с когнитивной функцией, наблюдаемой у нормального не страдающего расстройством субъекта. В некоторых случаях термин "когнитивное расстройство" у субъектов, страдающих возрастным когнитивным расстройством, относится к когнитивной функции субъекта, которая не является столь же здоровой, как предполагаемая функция у соответствующего по возрасту нормального не страдающего расстройством субъекта или функция молодого взрослого субъекта (т.е. у субъектов со средними для данного возраста результатами когнитивного теста).

Термин "возрастное когнитивное расстройство" относится к когнитивному расстройству у пожилых субъектов, при котором их когнитивная функция не является такой же здоровой, как предполагаемая функция у соответствующего по возрасту нормального не страдающего расстройством субъекта или предполагаемая функция у молодых взрослых субъектов. В некоторых случаях когнитивная функция снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более, по сравнению с когнитивной функцией, предполагаемой у соответствующего по возрасту нормального субъекта. В некоторых случаях когнитивная функция соответствует предполагаемой функции у соответствующего по возрасту нормального субъекта, но снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более, по сравнению с когнитивной функцией, предполагаемой у молодого взрослого субъекта. Возрастное расстройство когнитивной функции может быть ассоциировано с умеренным когнитивным расстройством (MCI) (включая амнестическое MCI и неамнестическое MCI), возрастным расстройством памяти (AAMI), возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD).

Термин "когнитивное расстройство", ассоциированное с AD, или связанное с AD, или наблюдаемое при AD, относится к когнитивной функции субъекта, которая не является такой же здоровой, как предполагаемая функция у субъектов без поставленного с использованием общепринятых методик и стандартов диагноза AD.

Термин "умеренное когнитивное расстройство" или "MCI" относится к состоянию, характеризующемуся изолированным расстройством памяти, не сопровождающемуся другими когнитивными расстройствами, и относительно нормальными функциональными способностями. Одна система критериев для клинической характеристики MCI устанавливает следующие характеристики:

- (1) жалобы на память (по данным пациента, информанта или врача),

- (2) нормальная повседневная жизнедеятельность (ADLs),
- (3) нормальная общая когнитивная функция,
- (4) память, не соответствующая норме для конкретного возраста (определяют как значение, более чем на 1,5 стандартных отклонения меньше среднего значения для данного возраста) и
- (5) отсутствие признаков деменции (определяют посредством руководства к DSM-IV) (см. Petersen et al., *Srch. Neurol.* 56: 303-308 (1999); Petersen, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease." Oxford University Press, N.Y. (2003)).

Постановка диагноза MCI обычно влечет за собой объективную оценку когнитивного расстройства, которая может быть получена посредством использования общепринятых нейрофизиологических тестов, включая краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), Кембриджскую автоматизированную батарею нейрофизиологических тестов (CANTAB) и индивидуальные тесты, такие как тест Рея на слухоречевое заучивание (AVLT), субтест на логическую память по шкале памяти Векслера нового пересмотра (WMS-R) и тест Университета Нью-Йорка (NYU) на воспроизведение параграфа (см. Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98 (1975); Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81 (1994); Kluger et al., *J Geriatric Psychiatry Neurol* 12: 168-79 (1999)).

Термин "возрастное расстройство памяти (AAMI)" относится к снижению памяти вследствие старения. Пациента можно считать страдающим AAMI, если ему или ей, по меньшей мере, 50 лет и наблюдаются все последующие критерии: а) пациент заметил ухудшение работы памяти, б) пациент проходит стандартный тест на память хуже по сравнению с молодыми взрослыми субъектами, в) все остальные очевидные причины снижения памяти, за исключением нормального старения, были исключены (другими словами, снижение памяти не может быть объяснено другими причинами, такими как недавний сердечный приступ или травма головы, депрессия, патологическая реакция на лекарственное средство, болезнь Альцгеймера и т.д.).

Термин "возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD)" относится к снижению памяти и когнитивных способностей, которое является нормальным следствием старения людей (например, Craik & Salthouse, 1992). Оно также встречается практически у всех видов млекопитающих. Возрастное расстройство памяти относится к пожилым людям с объективным снижением памяти по сравнению с их более молодыми годами, но с когнитивной деятельностью, нормальной по сравнению с их сверстниками (Crook et al., 1986). Возрастное снижение когнитивных способностей представляет собой менее пессимистичный диагноз, который подчеркивает, что это нормальные изменения развития (Crook, 1993; Larrabee, 1996), не являющиеся патофизиологическими (Smith et al., 1991) и редко прогрессирующие до выраженной деменции (Youngjohn & Crook, 1993). В диагностической классификации DSM-IV (1994) для ARCD присвоен шифр.

Болезнь Альцгеймера характеризуется расстройством памяти на ранней стадии. Более поздние симптомы включают помутнение сознания, дезориентацию, спутанность сознания, изменения поведения, нарушение речи и двигательные нарушения. Гистологически AD характеризуется  $\beta$ -амилоидными бляшками и узелками тау-белка.

Сосудистая деменция обусловлена инсультами. Симптомы совпадают с таковыми при AD, но без акцента на расстройство памяти.

Деменция с тельцами Леви характеризуется аномальным отложением  $\alpha$ -синуклеина, которое происходит внутри нейронов в головном мозге. Когнитивное расстройство может быть сходным с AD, включая расстройство памяти, помутнение сознания и изменения поведения.

Лобно-височная деменция характеризуется глиозом, гибелью нейронов, поверхностной спонгиозной дегенерацией лобного отдела коры и/или передних височных долей и тельцами Пика. Симптомы включают изменения личности и поведения, включая снижение социальных навыков и языкового выражения/понимания.

Термин "посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD)" относится к тревожному расстройству, характеризующемуся немедленной или замедленной реакцией на катастрофическое событие, повторным переживанием травмы, психическим оцепенением или избеганием ассоциированных с травмой стимулов, повышенным возбуждением. Феномен повторного переживания включает навязчивые воспоминания, вспышки прошлого, ночные кошмары и психологический или физиологический дистресс в ответ на напоминания о травме. Такие реакции вызывают тревогу и могут оказывать значительное влияние, как хроническое, так и острое, на качество жизни пациента и физическое и эмоциональное здоровье. PTSD также ассоциировано с расстройством когнитивной деятельности, и у пожилых лиц с PTSD наблюдается большее снижение когнитивной деятельности по сравнению с контрольными пациентами.

Термин "шизофрения" относится к хроническому истощающему расстройству, характеризующемуся целым спектром психопатологий, включая продуктивную симптоматику, такую как нарушенная или искаженная ментальная репрезентация (например, галлюцинации, бред), негативную симптоматику, характеризующуюся сужением мотивации и адаптивного целенаправленного поведения (например, ангедония, аффективная тупость, абулия), и когнитивное расстройство. Хотя в основе полного спектра психопатологий при шизофрении предположительно лежат аномалии головного мозга, существующие ней-

ролептики большей частью не эффективны при лечении когнитивных расстройств у таких пациентов.

Термин "боковой амиотрофический склероз", также известный как ALS, относится к прогрессирующему, неизлечимому нейродегенеративному заболеванию, характеризующемуся дегенерацией двигательных нейронов, нервных клеток центральной нервной системы, которые контролируют произвольные мышечные сокращения. ALS также характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной области коры и гиппокампе, дефицитом памяти и гипервозбудимостью нейронов различных областей головного мозга, таких как кора.

Термин "связанное с лечением рака когнитивное расстройство" относится к когнитивному расстройству, которое развивается у субъектов, подвергающихся терапии рака, такой как химиотерапия или облучение. Цитотоксичность и другие вредные побочные эффекты терапии рака в отношении головного мозга приводят к когнитивному расстройству таких функций, как память, обучение и внимание.

Термин "лечение" состояния или пациента относится к принятию мер для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают без ограничения предотвращения или замедление прогрессирования заболевания или нарушения или смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушениями ЦНС с когнитивным расстройством, такими как возрастное когнитивное расстройство, умеренное когнитивное расстройство (MCI), амнестическое MCI, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, PTSD, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или связанное с лечением рака когнитивное расстройство. Лечение возрастного когнитивного расстройства дополнительно включает замедление преобразования возрастного когнитивного расстройства (включая без ограничения MCI, ARCD и AAMI) до деменции (например, AD).

Термин "лечение когнитивного расстройства" относится к принятию мер для улучшения когнитивной функции у субъекта с когнитивным расстройством с тем, чтобы показатели субъекта в одном или нескольких когнитивных тестах улучшались до некоторой определяемой степени, или предотвращалось их дальнейшее снижение. Предпочтительно, если после лечения когнитивного расстройства когнитивная функция субъекта более близко соотносится с функцией нормального не страдающего расстройством субъекта. Лечение когнитивного расстройства у людей может улучшать когнитивную функцию до некоторой определяемой степени, но предпочтительно ее улучшают настолько, чтобы позволить страдающему расстройством субъекту осуществлять повседневную нормальную жизнедеятельность с тем же уровнем эффективности, что и нормальный не страдающий расстройством субъект. В некоторых случаях, термин "лечение когнитивного расстройства" относится к принятию мер по улучшению когнитивной функции у субъекта с когнитивным расстройством с тем, чтобы показатели субъекта в одном или нескольких когнитивных тестах улучшались до некоторой определяемой степени, или предотвращалось их дальнейшее снижение. Предпочтительно, если после лечения когнитивного расстройства когнитивная функция субъекта более близко соотносится с функцией нормального не страдающего расстройством субъекта. В некоторых случаях, термин "лечение когнитивного расстройства" у субъекта, страдающего возрастным когнитивным расстройством, относится к принятию мер по улучшению когнитивной функции у субъекта с тем, чтобы после лечения когнитивного расстройства когнитивная функция субъекта более близко соотносилась с функцией соответствующего по возрасту нормального не страдающего расстройством субъекта или с функцией молодого взрослого субъекта.

"Процесс введения" или "введение" вещества, соединения или средства субъекту может быть проведено с использованием одного из целого ряда способов, известных специалисту в данной области техники. Например, соединение или средство может быть введено внутривенно, артериально, внутрикожно, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, подкожно, интраокулярно, сублингвально, перорально (посредством проглатывания), интраназально (посредством ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (посредством всасывания, например, через кожную пору). Соединение или средство может быть также соответствующим образом введено посредством перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например пластырей и помповых дозаторов, или лекарственных форм, которые обеспечивают длительное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или средства. Введение также может быть осуществлено, например, однократно, многократно, и/или в течение одного или нескольких длительных периодов времени. Согласно некоторым аспектам, введение включает как прямое введение, включая самостоятельное введение, так и непрямое введение, включая прописывание лекарства. Например, в настоящем документе, вводящим лекарство пациенту врачом считают врача, который инструктирует пациента для самостоятельного введения лекарства или получения лекарства от другого врача и/или который прописывает пациенту лекарство.

Подходящие способы введения вещества, соединения или средства субъекту также будут зависеть, например, от возраста субъекта, является ли субъект активным или неактивным во время введения, страдает ли субъект когнитивным расстройством во время введения, от степени расстройства и химических и биологических свойств соединения или средства (например, растворимость, усвояемость, биодоступность, стабильность и токсичность). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение или

средство вводят субъекту перорально, например посредством проглатывания, или внутривенно, например посредством инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления вводимое перорально соединение или средство представляет собой лекарственную форму с длительным высвобождением или с медленным высвобождением, или вводится с использованием устройства для такого медленного или длительного высвобождения.

В настоящем документе введение ингибитора SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или полиморфов "в сочетании" или "совместно" включает одновременное введение и/или введение в различное время, такое как последовательное введение. Оно также включает введение в единой лекарственной форме или в совместно упакованных отдельных лекарственных формах.

Используемый в настоящем документе термин "одновременное введение" означает, что ингибитор SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят с разнесением по времени не более чем приблизительно 15 мин, а согласно некоторым вариантам осуществления - не более чем приблизительно 10 мин. Если лекарства вводят одновременно, то ингибитор SV2A и AChEI или их соли, гидраты, сольваты или полиморфы могут содержаться в одной и той же дозированной форме (например, единая лекарственная форма, содержащая как ингибитор SV2A, так и AChEI) или в отдельных дозированных формах (например, ингибитор SV2A или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в одной лекарственной форме, а AChEI или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в другой лекарственной форме).

Используемый в настоящем документе термин "последовательное введение" означает, что ингибитор SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят с разнесением по времени более чем приблизительно 15 мин, а согласно некоторым вариантам осуществления - более чем приблизительно один час или в пределах 12 ч. Первым может быть введен как ингибитор SV2A, так и AChEI. Ингибитор SV2A и AChEI или их соли, гидраты, сольваты или полиморфы для последовательного введения могут содержаться в отдельных лекарственных формах, необязательно в одном контейнере или упаковке.

"Терапевтически эффективное количество" лекарства или средства представляет собой количество лекарства или средства, которое при введении субъекту будет вызывать предполагаемый терапевтический эффект, например, улучшение когнитивной функции у субъекта, например, у субъекта, страдающего нарушением ЦНС с когнитивным расстройством. Полный терапевтический эффект не обязательно реализуется посредством введения одной дозы и может возникать только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено посредством одного или нескольких введений. Точное эффективное количество, необходимое субъекту, будет зависеть, например, от размера, состояния здоровья и возраста субъекта, природы и степени когнитивного расстройства, выбранных для введения терапевтических средств или сочетания терапевтических средств и способа введения. Специалист в данной области может легко определить эффективное количество для конкретной ситуации посредством стандартного исследования.

Термин "субтерапевтическое количество" относится к вводимому количеству средства или соединения согласно настоящему изобретению, которое является меньшим по сравнению с терапевтическим количеством, т.е. является меньшим по сравнению с количеством, обычно используемым при введении по отдельности (т.е., индивидуально и без других терапевтических средств или соединений) упомянутого средства или соединения для лечения расстройств с когнитивной дисфункцией.

Используемый в настоящем документе термин "аналог" относится к соединению, которое функционально соответствует другому химическому соединению, но не обладает идентичной химической структурой. Например, аналог является схожим с основанием или исходным соединением настолько, что он может заменить основное соединение в терапевтических применениях, несмотря на незначительные структурные различия.

Используемый в настоящем документе термин "производное" относится к химической модификации соединения. Химические модификации соединения могут включать, например, замещение водорода алкилом, ацилом или аминогруппой. Также возможны многие другие модификации.

Термин "пролекарство" является принятым в данной области техники и подразумевает включение соединений или средств, которые преобразуются в физиологических условиях до ингибитора SV2A и AChEI. Общий способ создания пролекарства представляет собой выбор фрагментов, которые гидролизуются или метаболизируются в физиологических условиях с получением желаемого соединения или средства. Согласно другим вариантам осуществления, пролекарство преобразуется до ингибитора SV2A и AChEI посредством ферментативной активности животного-хозяина.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к средству или соединению согласно настоящему изобретению, которое представляет собой форму фармацевтически активной, нетоксичной основной и кислой соли средств и соединений согласно настоящему изобретению.

#### **Описание способов согласно настоящему изобретению**

Способы согласно настоящему изобретению включают введение ингибитора SV2A или его фарма-

цветически приемлемой соли в сочетании с введением AChEI или его фармацевтически приемлемой соли. Средства или соединения ингибитора SV2A или AChEI и их фармацевтически приемлемые соли также включают гидраты, сольваты, полиморфы, и пролекарства указанных средств, соединений и солей.

#### **Способы оценки когнитивного расстройства**

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки лечения при нарушениях ЦНС с когнитивными расстройствами. Характерные черты, характеризующие когнитивные расстройства в моделях на животных, как правило, распространяются на когнитивные расстройства у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей.

Степень когнитивного расстройства в модели нарушения центральной нервной системы на животных, и эффективность способа лечения упомянутого нарушения ЦНС может быть проверена и подтверждена с использованием целого ряда когнитивных тестов. Тест на поведение в рукавном радиальном лабиринте (RAM) является одним из примеров когнитивных тестов, в частности, тестирующего пространственную память (Chappell et al., *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Установка RAM состоит, например, из расположенных через равные интервалы восьми рукавов. Рукав лабиринта направлен от каждой грани к центру платформы. Пища расположена в дальнем конце каждого рукава. Пища используется в качестве вознаграждения. Для предотвращения входа в любой рукав могут быть установлены блоки. Также могут быть предоставлены многочисленные дополнительные сигналы, окружающие установку лабиринта. После привыкания и фазы обучения, пространственная память субъектов может быть протестирована в RAM в группе контроля или в условиях лечения тестируемым соединением. Как часть теста, до испытаний субъекты подвергаются предварительной обработке контрольным растворителем или одной из диапазона доз тестируемого соединения. В начале каждого испытания все рукава восьмирукавного лабиринта заблокированы. Субъектам предоставлена возможность найти пищу в разблокированных рукавах, доступ к которым разрешен в течение этой начальной "информационной фазы" теста. Затем, субъекты удаляются из лабиринта на период задержки (например, задержка на 60 с, задержка на 15 мин, задержка на 1 ч, задержка на 2 ч, задержка на 6 ч, задержка на 24 ч или более) между информационной фазой и последующим "тестом на сохранение в памяти", в ходе которого барьеры из лабиринта удаляют, предоставляя тем самым доступ ко всем восьми рукавам. По истечении периода задержки, субъекты помещаются обратно на центральную платформу (барьеры, ранее блокирующие рукава, удаляют) и им предоставляется возможность найти пищевые вознаграждения, оставшиеся во время фазы теста на сохранение в памяти. Номера и конфигурации заблокированных рукавов варьируют в зависимости от испытаний. Количество "ошибок", сделанных субъектами на этапе теста на сохранение в памяти, отслеживается. Ошибка в испытании происходит, если субъект входит в рукав, пища в котором уже была найдена ранее на этапе испытания, предшествующем периоду задержки, или если он повторно входит в рукав, который уже был посещен на этапе после периода задержки. Меньшее количество ошибок будет указывать на лучшую пространственную память. Количество ошибок, допущенных испытуемым, при различных схемах лечения тестируемым соединением, затем может быть сравнено для оценки эффективности тестируемого соединения при лечении нарушений ЦНС с когнитивным расстройством.

Другой когнитивный тест, который может быть использован для оценки воздействия тестируемого соединения на когнитивные расстройства при нарушении ЦНС в моделях на животных, является тест водного лабиринта Морриса. Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новым по сравнению с лабиринтом набором структур. Протокол тренировок для водного лабиринта может быть основан на модифицированном тесте на поведение в водном лабиринте, которая, как было показано, зависима от гиппокампа (de Hoz et al., *Eur. J. Neurosci.*, 22:745-54, 2005; Steele and Morris, *Hippocampus* 9: 118-36, 1999). Субъекта учат находить погруженную в воду спасательную платформу, скрытую под поверхностью бассейна. Во время обучающего испытания субъекта выпускают в лабиринт (бассейн) в случайных стартовых позициях по всему периметру бассейна. Исходное положение изменяется от испытания к испытанию. Если субъект не находит спасательную платформу в течение предоставленного времени, то экспериментатор направляет и помещает подопытного на платформу с целью "обучить" расположению платформы. За последним тренировочным тестом следует отсрочка, после которой для определения пространственной памяти проводят тест на запоминание в отсутствие спасательной платформы. Степень выбора субъектом расположения спасательной платформы (отсутствующей в этом тесте), измеряемая, например, временем, проведенным в этом месте, или числом пересечений этого места, сделанное мышью, указывает на улучшение пространственной памяти, т.е. на лечение когнитивного расстройства. Выбор расположения спасательной платформы при различных условиях лечения, затем может быть сравнено для оценки эффективности тестируемого соединения при лечении нарушений ЦНС с когнитивным расстройством.

Существуют различные тесты, известные в данной области техники, для оценки когнитивной функции у людей, например и без ограничения: шкала общего клинического впечатления от изменения (шкала CIBIC-plus); краткая шкала оценки психического статуса (MMSE); нейропсихиатрический опросник (NPI); клиническая рейтинговая шкала деменции (CDR); Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz (SCAG),

тест Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974); вербальный субтест парных ассоциаций; субтест на логическую память; субтест визуальной репродукции по шкале памяти Векслера нового пересмотра (WMS-R) (Wechsler, 1997); или тест визуальной ретенции Бентона (см. Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98, (1975); Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81, (1994); Rey, *L'examen clinique en psychologie*, (1964); Kluger et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12: 168-79, (1999); Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994). Другим примером когнитивного теста у человека является тест на принудительный точный выбор из трех альтернатив. В этом тесте субъекту представлены цветные фотографии общих объектов, состоящие из смеси пар трех типов парных изображений: сходные пары, идентичные пары и не связанные противоположности. Второй из пары сходных объектов называют "приманкой". Пары этих изображений полностью рандомизируют и представляют по отдельности в виде серии изображений. Субъектов инструктируют для принятия решения относительно того, являются ли увиденные объекты новыми, старыми или сходными. Ответ "сходный" при показе приманки указывает на успешное извлечение из памяти субъекта. В отличие от этого название приманки "старой" или "новой" указывает, что правильного извлечения из памяти не происходит.

В дополнение к оценке когнитивной деятельности прогрессирование возрастного когнитивного расстройства и деменции, а также преобразование возрастного когнитивного расстройства в деменцию, можно контролировать путем оценки косвенных изменений в головном мозге пациента. Косвенные изменения включают без ограничения изменения объема участков головного мозга, деградацию перфорантного пути, и изменения, наблюдаемые в функции головного мозга при проведении fMRI в состоянии покоя (R-fMRI) и позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET). Примеры изменения объема участков головного мозга, включающие уменьшение объема гиппокампа и уменьшение объема или толщины энторинальной коры, полезны для контроля прогрессирования возрастного когнитивного расстройства и деменции. Указанные объемы могут быть измерены у пациента, например, при помощи MRI (см. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010)). Было показано, что деградация перфорантного пути может быть связана с возрастом, а также со снижением когнитивной функции. Например, пожилые люди с большей деградацией перфорантного пути, как правило, хуже проходят гиппокамп-зависимые тесты на память. Деградацию перфорантного пути можно контролировать у пациента посредством диффузионно-тензорной визуализации сверхвысокого разрешения (DTI) (см. Yassa et al., *PNAS* 107: 12687-12691 (2010)). fMRI в состоянии покоя (R-MRI) включает визуализацию головного мозга в состоянии покоя, и записи спонтанных колебаний сигнала fMRI с низкой частотой (<0,1 Гц) и большой амплитудой, которые коррелируют во времени во всех функционально связанных участках. Функциональную взаимосвязь Seed-based, анализ независимых компонент и/или частотный анализ сигналов используют для выявления функциональной взаимосвязи между участками головного мозга, в частности между теми участками, взаимосвязь которых увеличивается или уменьшается с возрастом, также как и степень когнитивного расстройства и/или деменции. При FDG-PET поглощение FDG используют в качестве меры метаболической активности участка головного мозга. Было показано, что снижение поглощения FDG в таких участках, как задняя поясничная извилина коры, височно-теменная кора и префронтальной ассоциативная кора, относятся к степени снижения когнитивной функции и деменции (см. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010), Herholz et al., *NeuroImage* 17:302-316 (2002)).

#### **Возрастные когнитивные расстройства**

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения возрастного когнитивного расстройства или риска заболевания им с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления, лечение включает профилактику или замедление прогрессирования возрастного когнитивного расстройства. Согласно некоторым вариантам осуществления, лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с возрастным когнитивным расстройством. Согласно некоторым вариантам осуществления, лечение возрастного когнитивного расстройства включает замедление преобразования возрастного когнитивного расстройства (включая без ограничения MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (например, AD). Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения возрастного когнитивного расстройства при состояниях, таких как MCI, ARCD и AAMI, или в случае риска их возникновения. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при этих применениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления, пациент, подлежащий лечению методами и композициями согласно настоящему изобретению, проявляет возрастное когнитивное расстройство или имеет риск возникновения такого расстройства. Согласно некоторым вариантам осуществления, возрастное когнитивное расстройство включают без ограничения возрастное расстройство памяти (AAMI), умеренное когнитивное расстройство (MCI) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD).

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения таких возрастных когнитивных расстройств. Характерные черты, характеризующие возрастное когнитивное расстройство в моделях на животных, как правило, распространяются на когнитивные рас-

стройства у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей.

В данной области техники известны различные модели возрастного когнитивного расстройства на животных. Например, в обширных исследованиях поведенческих характеристик у пожилых крыс аутбредной линии Long-Evans была идентифицирована естественная форма когнитивного расстройства (Charles River Laboratories; Gallagher et al., *Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993)). В тесте на поведение в водном лабиринте Морриса (MWM) крысы учатся и запоминают расположение спасательной платформы, руководствуясь конфигурацией пространственных ориентиров, окружающих лабиринт. Когнитивную основу действий тестируют в пробных испытаниях с использованием оценки пространственных способностей животных при поиске расположения спасательной платформы. Пожилые крысы в исследуемой популяции не испытывают трудностей при переплывании к видимой платформе, но возрастное расстройство обнаруживается, если платформа замаскирована, что требует использования пространственной информации. Действия отдельных пожилых крыс аутбредной линии Long-Evans значительно различаются. Например, часть крыс совершают действия на равных с молодыми взрослыми крысами. Тем не менее, действия приблизительно 40-50% крыс выходят за пределы диапазона действий молодых взрослых крыс. Такая вариабельность среди популяции пожилых крыс отражает достоверные индивидуальные отличия. Таким образом, в пределах популяции пожилых крыс некоторые животные имеют когнитивное расстройство и обозначаются как обладающие возрастными расстройствами (AI), а другие животные не имеют расстройства и обозначаются как не обладающие возрастными расстройствами (AU) (см., например, Colombo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:14195-14199, (1997); Gallagher and Burwell, *Neurobiol. Aging* 10:691-708, (1989); Gallagher and Behav. *Neurosci.* 107:618-626, (1993); Rapp and Gallagher, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93:9926-9930, (1996); Nicolle et al., *Neuroscience* 74:741-756, (1996) и Nicolle et al., *J. Neurosci.* 19:9604-9610, (1999), международную патентную публикацию WO 2007/019312 и международную патентную публикацию WO 2004/048551). Такая модель возрастного когнитивного расстройства на животных может быть использована для анализа эффективности способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении возрастного когнитивного расстройства.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении возрастного когнитивного расстройства может быть оценена с помощью целого ряда когнитивных тестов, включая водный лабиринт Морриса и рукавный радиальный лабиринт, описанные выше.

#### Деменция

Настоящее изобретение также относится к способам и композициям для лечения деменции с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирования деменции. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с деменцией. Согласно некоторым вариантам осуществления подлежащий лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления деменция представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви или лобно-височную деменцию. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения деменции. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при этих применениях.

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения деменции. Характерные черты, характеризующие деменцию в моделях на животных, как правило, распространяются на деменцию у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. В данной области техники известны различные модели деменции на животных, такие как PDAPP, Tg2576, APP23, TgCRND8, J20, hPS2 Tg и трансгенные мыши APP+PS1 (см. Sankaranarayanan, *Curr. Top. Medicinal Chem.* 6: 609-627, 2006; Kobayashi et al., *Genes Brain Behav.* 4: 173-196, 2005; Ashe and Zahns, *Neuron.* 66: 631-45, 2010). Такие модели деменции на животных могут быть использованы для анализа эффективности методов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении деменции.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении деменции или когнитивного расстройства, ассоциированного с деменцией, могут быть оценены в моделях деменции на животных, а также у пациента-человека с деменцией, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники, обсуждаемых выше.

#### Посттравматическое стрессовое расстройство

Настоящее изобретение также относится к способам и композициям для лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD) с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления, лечение включает профилактику или замедление PTSD. Согласно некоторым вариантам осуществления, лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с PTSD. Согласно некото-

рым вариантам осуществления подлежащий лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения PTSD. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при этих применениях.

Пациенты с PTSD (и, в меньшей степени, пациенты, подвергшиеся травме без PTSD) имеют меньшие объемы гиппокампа (Woon et al., *Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych.* 34, 1181-1188; Wang et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 67:296-303, 2010). PTSD также связано с расстройством когнитивной функции. Пожилые лица с PTSD демонстрируют большее снижение когнитивной функции по отношению к контрольным пациентам (Yehuda et al., *Bio. Psych.* 60: 714-721, 2006) и имеют большую вероятность развития деменции (Yaffe et al., *Arch. Gen. Psych.* 67: 608-613, 2010).

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения PTSD. Характерные черты, характеризующие PTSD в моделях на животных, как правило, распространяются на PTSD у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. В данной области техники известны различные модели PTSD на животных.

Одна модель PTSD на крысах представляет собой зависимую от времени сенсбилизацию (TDS). TDS включает воздействие на животного чрезвычайно стрессовой ситуации с последующим ситуационным напоминанием о пережитом стрессе. Ниже представлен пример TDS. Крыс помещают в фиксатор, затем помещают в плавательный бассейн и заставляют плавать в течение определенного периода времени, например, 20 мин. После этого, каждую крысу немедленно подвергают воздействию газообразного анестетика до потери сознания, и, в заключение, сушат. Животных оставляют в покое на несколько дней, например, на одну неделю. Затем крыс подвергают процедуре "рестресса", включающей воздействие начального стресс-фактора, например, процедуру плавания в плавательном бассейне (Liberzon et al., *Psychoneuroendocrinology* 22:443-453, 1997; Harvery et al., *Psychopharmacology* 175:494-502, 2004). TDS приводит к усилению акустической реакции испуга (ASR) у крыс, который сравним с преувеличенным акустическим испугом, который является выраженным симптомом PTSD (Khan and Liberzon, *Psychopharmacology* 172: 225-229, 2004). Такие модели PTSD на животных могут быть использованы для анализа эффективности методов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении PTSD.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении PTSD или когнитивного расстройства, ассоциированного с PTSD, могут быть оценены в моделях PTSD на животных, а также у пациента-человека с PTSD, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники и описанных выше.

### Шизофрения

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения шизофрении с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирования шизофрении. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с шизофренией. Согласно некоторым вариантам осуществления подлежащий лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения шизофрении. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при этих применениях.

Когнитивные расстройства также ассоциированы с шизофренией. Они предшествуют началу психоза и присутствуют у не затронутых болезнью родственников. Ассоциированные с шизофренией когнитивные расстройства являются хорошим прогностическим фактором в отношении функционального исхода болезни и являются ключевой особенностью расстройства. Когнитивные черты при шизофрении отражают дисфункцию лобных корковых областей и гиппокампа. У пациентов с шизофренией также наблюдаются патологии гиппокампа, такие как снижение объема гиппокампа, уменьшение размера нейронов и дисфункциональная гиперактивность. Дисбаланс между возбуждением и ингибированием в указанных областях головного мозга также был зарегистрирован у больных шизофренией, наводя на мысль, что препараты с направленными механизмами ингибирования могут обладать терапевтическим действием (см., например, Guidotti et al., *Psychopharmacology*, 180: 191-205, 2005; Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag.* 183: 187-194, 2010; Wood et al., *Neuroimage* 52: 62-63, 2010; Vinkers et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* 19: 1217-1233, 2009; Young et al., *Pharmacol. Ther.* 122: 150-202, 2009).

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения шизофрении. Характерные черты, характеризующие шизофрению в моделях на животных, как правило, распространяются на шизофрению у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. В данной области техники известны различные модели шизофрении на животных.

Одна из моделей шизофрении на животных представляет собой продолжительную обработку метионином. У мышей, подвергшихся обработке метионином, наблюдалась недостаточная экспрессия

GAD67 в лобной коре и гиппокампе, сходная с обнаруживаемой при вскрытии в головном мозге больных шизофренией. У них также проявляется преимпульсное ингибирование реакции испуга и недостаточность социального взаимодействия (Tremolizzo et al., PNAS, 99: 17095-17100, 2002). Другая модель шизофрении на животных представляет собой обработку крыс метилокситанолацетатом (МММ). Беременным самкам крыс вводят МММ (20 мг/кг, внутривентрикулярно) на 17 сутки беременности. Воздействие МММ повторяет процесс патологического развития у потомства подобного шизофренического фенотипа, включая анатомические изменения, расстройства поведения и нарушенную обработку информации нейронами. Более конкретно, у обработанных МММ крыс в префронтальной коре и гиппокампе наблюдается снижение плотности парвальбумин-позитивных ГАМК-эргических интернейронов. В поведенческих тестах у обработанных МММ крыс наблюдается сниженное латентное торможение. Латентное торможение представляет собой феномен поведения, при котором имеется ослабленное обучение стимулу, которому субъект уже подвергался с каким-либо результатом. Считается, что такая склонность к игнорированию ранее безобидных стимулов и уменьшение формирования ассоциации с такими стимулами предотвращает сенсорную перегрузку. Низкий уровень латентного торможения является свидетельством психоза. Латентное торможение может быть протестировано на крысах следующим образом. Крысы делят на две группы. Одну группу заранее подвергают воздействию звука в течение многих испытаний. На другую группу звуком не воздействуют. Затем в обеих группах проводят процедуру формирования акустической условно-рефлекторной реакции страха, при которой тот же звук одновременно сопровождается болевым стимулом, например, поражением лапы электрическим током. Впоследствии на обе группы воздействуют звуковым сигналом, и контролируют изменения в двигательной активности крыс в процессе подачи сигнала. После формирования условно-рефлекторной реакции страха, крысы отвечают на звуковое воздействие сильным снижением двигательной активности. Тем не менее, в группе, подвергнутой звуковому воздействию до периода формирования условного рефлекса, наблюдается явное латентное торможение: подавление двигательной активности в ответ на звуковой сигнал снижается. Обработанные крысы в отличие от этого показывают латентное ингибирование. То есть, воздействие звуком, предшествующее процедуре формирования условно-рефлекторной реакции страха, не оказывает существенного влияния на подавление формирования условных рефлексов (см. Lodge et al., J. Neurosci., 29:2344-2354, 2009). Такие модели шизофрении на животных могут быть использованы для анализа эффективности методов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении шизофрении.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении шизофрении или когнитивного расстройства, ассоциированного с шизофренией, могут быть оценены в моделях шизофрении на животных, а также у пациента-человека с шизофренией, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники и описанных выше.

#### **Боковой амиотрофический склероз (ALS)**

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения ALS с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с АСhEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирования ALS. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с ALS. Согласно некоторым вариантам осуществления подлежащий лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения ALS. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при таких применениях, описанных в настоящем документе.

В дополнение к дегенерации моторных нейронов ALS характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной коре и гиппокампе, расстройствами памяти, повышенной возбудимостью нейронов в различных областях головного мозга, таких как кора.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении ALS или когнитивного расстройства, ассоциированного с ALS, могут быть оценены в моделях ALS на животных, а также у пациента-человека с ALS, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники и описанных выше.

#### **Связанное с лечением рака когнитивное расстройство**

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения связанного с лечением рака когнитивного расстройства с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с АСhEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирования связанного с лечением рака когнитивного расстройства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных со связанным с лечением рака когнитивным расстройством. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения связанного с лечением рака когнитивного расстройства. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны

и эффективны при таких применениях, описанных в настоящем документе.

Способы лечения, которые используются для лечения рака, включая химиотерапию, облучение, или их сочетания, могут вызывать у больных когнитивное расстройство таких функций, как память, обучение и внимание. Цитотоксичность и другие вредные побочные эффекты лечения рака на головной мозг являются основой для этой формы когнитивного расстройства, которые могут сохраняться в течение десятилетий (Dietrich et al., *Oncologist* 13: 1285-95, 2008; Soussain et al., *Lancet* 374: 1639-51, 2009).

Когнитивное расстройство после лечения рака отражает дисфункцию в лобных корковых областях и в гиппокампе, которые необходимы для нормального процесса познания. В моделях на животных, воздействие либо химиотерапии, либо облучения оказывает отрицательное влияние на прохождение тестов процесса познания, особенно зависящих от указанных систем головного мозга, особенно гиппокампа (Kim et al., *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang et al., *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Поэтому, лекарства, целенаправленно действующие на кортикальную систему и систему гиппокампа могут выступать в качестве нейропротекторов у пациентов, получающих лечение от рака, и могут быть эффективны при лечении симптомов когнитивного расстройства, которые могут продолжаться после процедур, использованных при лечении рака.

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения связанного с лечением рака когнитивного расстройства. Характерные черты, характеризующие связанное с лечением рака когнитивное расстройство в моделях на животных, как правило, распространяются на связанное с лечением рака когнитивное расстройство у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. В данной области техники известны различные модели связанного с лечением рака когнитивного расстройства на животных.

Примеры моделей связанного с лечением рака когнитивного расстройства на животных включают обработку животных противоопухолевыми средствами, такими как циклофосфамид (СУР), либо излучением, например, гамма-лучами <sup>60</sup>Co (Kim et al., *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang et al., *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Когнитивные функции в моделях связанного с лечением рака когнитивного расстройства на животных могут быть протестированы в когнитивных тестах для анализа эффективности методов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении связанного с лечением рака когнитивного расстройства. Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении связанного с лечением рака когнитивного расстройства могут быть оценены в моделях связанного с лечением рака когнитивного расстройства на животных, а также у пациента-человека со связанным с лечением рака когнитивным расстройством, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники и описанных выше.

#### **Ингибитор SV2A**

"Синаптический везикулярный белок-2 (SV2)" представляет собой семейство синаптических везикулярных белков, которое состоит из трех представителей, обозначаемых SV2A, SV2B и SV2C. SV2A является наиболее широко распространенным представителем семейства, экспрессирующимся повсеместно в головном мозге. Белки представляют собой интегральные мембранные белки и имеют низкий уровень гомологии (20-30%) с двенадцатью семействами трансмембранных бактериальных и грибковых белков-транспортёров, которые транспортируют сахар, цитрат и ксенобиотики (Bajjalien et al., *Science* 257:1271-1273 (1992)). Белки семейства SV2 содержатся в головном мозге и эндокринных клетках, а также во всех синаптических и эндокринных везикулах. Сообщалось, что белки SV2 участвуют в нормальном функционировании синапсов, и действуют на этапе созревания первичных везикул, на котором везикулы преобразуются в Ca<sup>2+</sup>- и синаптотагмин-чувствительное состояние (Sudhof et al., 2009). Сообщалось, что функционально белки SV2 усиливают синаптические токи и увеличивают вероятность высвобождения транмиттеров посредством сохранения размера легко высвобождаемого пула везикул (Custer et al., 2006).

Термин "ингибитор SV2A" относится к любому средству, веществу или соединению, которое связывается с SV2A и уменьшает синаптическую функцию посредством снижения пресинаптического высвобождения везикул (см., например, Noyer et al. 1995; Fuks et al. 2003; Lynch et al. 2004; Gillard et al. 2006; Custer et al., 2006; Smedt et al., 2007; Yang et al. 2007; и пример 8 документа WO 2001/62726, которые включены в частности в настоящий документ посредством ссылки). Некоторое вещество или соединение или средство является ингибитором SV2A, даже если оно само по себе не связывается с SV2A, при условии, что оно побуждает другое соединение или средство связывать SV2A или уменьшать синаптическую функцию посредством снижения пресинаптического высвобождения везикул, или воздействует на его способность. Используемый в настоящем документе термин "ингибитор SV2A" включает фармацевтически приемлемые соли этих ингибиторов. Они также включают гидраты, полиморфы, пролекарства, соли и сольваты этих ингибиторов.

Среди ингибиторов SV2A или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов, которые применимы в способах и композициях согласно настоящему изобретению, присутствуют ингибиторы, раскрытые, например, в заявке на выдачу патента США 12/580464, международной патентной заявке PCT/US 2009/005647, заявке на выдачу патента США 61/105847, заявке на выдачу па-

тента США 61/152631 и заявке на выдачу патента США 61/175536. Однако в способах и композициях согласно

настоящему изобретению может быть использован любой ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор SV2A выбирают из группы ингибиторов SV2A или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или полиморфов, ссылка на которые содержится в международных патентных заявках WO 2010/144712, WO 2010/002869, WO 2008/132139, WO2007/065595, WO 2006/128693, WO 2006/128692, WO 2005/054188, WO 2004/087658, WO 2002/094787, WO 2001/062726; патентах США №№ 7465549, 7244747, 5334720, 4696943, 4696942; опубликованных заявках на выдачу патента США №№ 20090312333, 20090018148, 20080081832, 2006258704; и патентах Великобритании №№ 1039113 и 1309692. В настоящем изобретении также могут быть использованы другие ингибиторы SV2A. Заявители также ссылаются на способы получения указанных соединений, обнаруженные в процитированных выше документах. Также могут быть использованы другие способы синтеза. Эти способы хорошо известны специалисту в данной области техники.

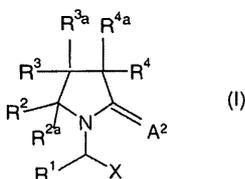
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A выбирают из группы, состоящей из леветирацетам, бриварацетам и селетрацетам или их производных или аналогов, или фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, полиморфов или пролекарств.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A представляет собой леветирацетам или его соли, сольваты, гидраты, полиморфы или пролекарства. Леветирацетам относится к поименованному согласно Международному Союзу Теоретической и Прикладной Химии (IUPAC) соединению (2S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид.

Леветирацетам представляет собой широко используемое противэпилептическое лекарство. Леветирацетам связывается со специфическим сайтом в ЦНС, с синаптическим везикулярным белком 2A (SV2A) (см., например, Noyer et al. 1995; Fuks et al. 2003; Lynch et al. 2004; Gillard et al. 2006), и, как кроме того было показано, непосредственно ингибирует синаптическую активность и нейротрансмиссию путем ингибирования пресинаптического высвобождения нейротрансмиттеров (Yang et al., 2007).

В число ингибиторов SV2A, используемых в способах и композициях согласно настоящему изобретению, входят следующие соединения:

i) Международная патентная заявка WO 2001/062726: Соединение, характеризующееся формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль



где X представляет собой  $-CA^1NR^5R^6$  или  $-CA^1OR^7$  или  $-CA^1-R^8$  или CN;

$A^1$  и  $A^2$  независимо представляют собой кислород, серу или  $-NR^9$ ;

$R^1$  представляет собой водород, алкил, арил или  $-CH_2-R^{1a}$ , где  $R^{1a}$  представляет собой арил, гетероцикл, галоген, гидроксид, амино, нитро или циано;

$R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксид, тиол, амино, нитро, нитроокси, циано, азидо, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, эфир, арил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, аминопроизводное, ацилпроизводное, сульфонилпроизводное или сульфинилпроизводное;

$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкенил, алкинил или арил;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^9$  являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, гидроксид, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

$R^8$  представляет собой водород, гидроксид, тиол, галоген, алкил, арил, гетероцикл или тиопроизводное;

при условии, что по меньшей мере один из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  отличен от водорода; и что если соединение представляет собой смесь всех возможных изомеров, X представляет собой  $-CONR^5R^6$ ,  $A^2$  представляет собой кислород и  $R^1$  представляет собой водород, метил, этил или пропил, то замена на пирролидиновом кольце отлична от моно-, ди- или триметила или моноэтила; и что если каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  представляет собой водород,  $A^2$  представляет собой кислород и X представляет собой  $CONR^5R^6$ , то  $R^3$  отличен от карбокси, сложного эфира, амидо, замещенного оксопирролидина, гидроксид, оксипроизводного, амино, аминопроизводных, метила, нафтила, фенила, необязательно замещенного оксипроизводными или в пара-положении атомом галогена.

Согласно изложенным ниже определениям, если не указано иное, то  $R^{11}$  и  $R^{12}$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой амидо, алкил, алкенил, алкинил, ацил,

сложный эфир, эфир, арил, аралкил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, ацилпроизводное, аминопроизводное, сульфонилпроизводное или сульфинилпроизводное, каждый из которых необязательно замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из низшего алкила или других групп, описанных ниже, в качестве заместителей алкила.

Используемый в настоящем документе термин "оксипроизводное" определен как включающий группы  $-O-R^{11}$ , где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "оксипроизводного". Неограничивающие примеры представляют собой алкокси, алкенилокси, алкинилокси, ацилокси, сложный оксиэфир, оксиамидо, алкилсульфонилокси, алкилсульфинилокси, арилсульфонилокси, арилсульфинилокси, арилокси, аралкокси или гетероциклокси, такие как пентилокси, аллилокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, 2-нафтилокси, 2-пиридилокси, метилendiокси, карбонат.

Используемый в настоящем документе термин "тиопроизводное" определен как включающий группы  $-S-R^{11}$ , где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "тиопроизводного".

Неограничивающие примеры включают алкилтио, алкенилтио, алкинилтио и арилтио.

Используемый в настоящем документе термин "аминопроизводное" определен как включающий группы  $-NHR^{11}$  или  $-NR^{11}R^{12}$ , где значения  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены выше. Неограничивающие примеры представляют собой моно- или диалкил-, алкенил-, алкинил- и ариламино или смешанные амино.

Используемый в настоящем документе термин "ацилпроизводное" представляет собой радикал, полученный из карбоновой кислоты, и таким образом определен как включающий группы формулы  $R^{11}-CO-$ , где значение  $R^{11}$  определено выше, и также может представлять собой водород. Неограничивающие примеры представляют собой формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, лауроил, гептандиоил, циклогексанкарбонил, крононоил, фумароил, акрилоил, бензоил, нафтоил, фурилоил, никотиноил, 4-карбокситбутаноил, оксалил, этоксалил, цистеинил, оксамоил.

Используемый в настоящем документе термин "сульфонилпроизводное" определен как включающий группу формулы  $-SO_2-R^{11}$ , где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "сульфонилпроизводного". Неограничивающие примеры представляют собой алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил и арилсульфонил.

Используемый в настоящем документе термин "сульфинилпроизводное" определен как включающий группу формулы  $-SO-R^{11}$ , где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "сульфинилпроизводного". Неограничивающие примеры представляют собой алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил и арилсульфинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" определен как включающий насыщенные, одновалентные углеводородные радикалы, содержащие разветвленные, неразветвленные или циклические фрагменты или их сочетания, и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода для нециклического алкила и 3-6 атомов углерода для циклоалкила (в этих двух предпочтительных случаях, если не указано иное, "низший алкил"). Алкильные фрагменты необязательно могут быть замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, тиола, амина, нитро, циано, тиоцианато, ацила, ацилокси, сульфонилокси, сульфонилокси, сульфонилокси, алкиламино, карбоксы, сложного эфира, эфира, амидо, азидо, циклоалкила, сульфоновой кислоты, сульфонида, тиопроизводного, сложного оксиэфира, оксиамидо, гетероцикла, винила,  $C_{1-5}$ алкокси,  $C_{6-10}$ арилокси и  $C_{6-10}$ арила.

Предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил и 2,2,2-триметилэтил, каждый из которых необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, тиола, амина, нитро и циано, таким как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дихлорэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" определен как включающий как разветвленные, так и неразветвленные ненасыщенные углеводородные радикалы,

содержащие, по меньшей мере, одну двойную связь, такие как этенил (=винил), 1-метил-1-этенил, 2,2-диметил-1-этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (=аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил и т.п., и необязательно замещенные, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, тиола, амина, нитро, циано, арила и гетероцикла, такого как моно- и дигалогенвинил, где галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" определен как включающий одновалентный разветвленный или неразветвленный углеводородный радикал, содержащий, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь, например, этинил, 2-пропинил (=пропаргил) и т.п., и необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, тиола, амина, нитро, циано, арила и гетероцикла, такого как галогенэтинил.

При наличии в качестве мостиковых групп, алкил, алкенил и

алкинил представляют собой неразветвленные или разветвленные  $C_{1-12}$ , предпочтительно  $C_{1-4}$ , -алкиленовые, или  $C_{2-12}$ , предпочтительно  $C_{2-4}$ , -алкениленовые или -алкиниленовые фрагменты соответственно.

Группы, в которых разветвленные производные традиционно определяются префиксами, такими как "н", "втор", "изо" и т.п. (например, "н-пропил", "втор-бутил"), находятся в н-форме, если не указано иное.

Используемый в настоящем документе термин "арил" определен как включающий органический радикал, полученный путем удаления одного атома водорода из ароматического углеводорода, состоящего из 1-3 колец, и содержащего 6-30 атомов углерода, такой как фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, тиола, amino, нитро, циано, ацила, ацилокси, сульфонила, сульфинила, алкиламино, карбокси, сложного эфира, эфира, амидо, азидо, сульфоновой кислоты, сульфонида, алкилсульфонила, алкилсульфинила, алкилтио, сложного оксифира, оксиамида, арила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>6-10</sub>арилокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила. Арильные радикалы предпочтительно являются моноциклическими, содержащими 6-10 атомов углерода.

Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, amino, азидо, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкилтио, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и фенила.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" включает атом Cl, Br, F, I.

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" представляет собой группу формулы -ОН.

Используемый в настоящем документе термин "тиол" представляет собой группу формулы -SH.

Используемый в настоящем документе термин "циано" представляет собой группу формулы -CN.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" представляет собой группу формулы -NO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "нитроокси"

представляет собой группу формулы -ONO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "amino" представляет собой группу формулы -NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "азидо" представляет собой группу формулы -N<sub>3</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "карбокси" представляет собой группу формулы -COOH.

Используемый в настоящем документе термин "сульфоновая кислота" представляет собой группу формулы -SO<sub>3</sub>H.

Используемый в настоящем документе термин "сульфонамид" представляет собой группу формулы -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "сложный эфир" определен как включающий группу формулы -COO-R<sup>11</sup>, где значение R<sup>11</sup> определено выше, за исключением оксипроизводного, тиопродного или аминопроизводного.

Используемый в настоящем документе термин "эфир" определен как включающий группу, выбранную из C<sub>1-50</sub>неразветвленных или разветвленных алкильных, или C<sub>2-50</sub>неразветвленных или разветвленных алкенильных или алкинильных групп или их сочетания, прерываемых одним или несколькими атомами кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "амидо" определен как включающий группу формулы -CONH<sub>2</sub> или -CONHR<sup>11</sup> или -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, где значения R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> определены выше.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" определен как включающий определенный выше ароматический или неароматический циклический алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент, содержащий, по меньшей мере, один атом O, S и/или N, прерываемый карбоциклической кольцевой структурой, и, необязательно, один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть заменен карбонилем. Неограничивающие примеры ароматических гетероциклических соединений представляют собой пиридил, фурил, пирролил, тиенил, изотиазолил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, хиначолинил, хинолизилинил, нафтиридилинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, пиразолил, индолил, индолизилинил, пуринил, изоиндолил, карбазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиено(2,3-b)фуранил, фуропиранил, бензофуранил, бензоксепинил, изооксазолил, оксазолил, тиантренил, бензотиазолил или бензоксазолил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, фенотиазинил, фуразанил, изохроманил, индолинил, ксантенил, гипоксантилинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацилинил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил и пирозолопиримидинил, необязательно замещенный алкилом, или как описано выше для алкильных групп. Неограничивающие примеры неароматических гетероциклических соединений представляют собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолинил, морфолин, морфолинил, 1-оксапиро-(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, фрагменты сахаров (а именно глюкозы, пентозы, гексозы, рибозы, фруктозы, которые также могут быть замещены), или то же самое, что может быть необязательно замещено любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из низшего алкила или других групп, как описано выше для алкильных групп. Термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические спирогруппы, в которых любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арильного кольца, циклогексанового кольца,

циклогексенового кольца, циклопентанового кольца, циклопентенового кольца или другого моноциклического гетероциклического кольца, или в которых моноциклическая гетероциклическая группа соединена мостиковой связью посредством алкиленовой группы, такие как хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил, 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

Исходя из вышеуказанных определений понятно, что если такой заместитель, как  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , присоединен к остатку молекулы посредством гетероатома или карбонила, то между гетероатомом или карбонилем и точкой присоединения к остатку молекулы могут быть необязательно вставлены неразветвленный или разветвленный  $C_{1-12}$ , предпочтительно  $C_{1-4}$ , -алкиленовый, или  $C_{2-12}$ , предпочтительно  $C_{2-4}$ , -алкениленовый или -алкиниленовый мостик.

Предпочтительные примеры X представляют собой  $-COOR^7$  или  $-CONR^5R^6$ , где  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  предпочтительно представляют собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, фенил или алкилфенил.

Предпочтительно X представляют собой карбокси или  $CONR^5R^6$ , где  $R^5$  и  $R^6$  предпочтительно представляют собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, фенил или алкилфенил, в частности  $-CONH_2$ .

Предпочтительно каждый из  $A^1$  и  $A^2$  представляет собой кислород.

Предпочтительно  $R^1$  представляет собой водород, алкил, в частности  $C_{1-12}$ алкил, в частности низший алкил или арил, в частности фенил.

Примеры предпочтительных  $R^1$  групп представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, каждый из которых необязательно присоединен посредством метиленового мостика, или те же самые, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, такие как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Особенно предпочтительным является  $R^1$  в виде этила.

Предпочтительно  $R^2$  и  $R^{2a}$  независимо представляют собой водород, галоген или алкил, в частности низший алкил.

Примеры предпочтительных  $R^2$  и  $R^{2a}$  групп независимо представляют собой водород, галоген или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или те же самые, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, такие как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Особенно предпочтительно, если по меньшей мере один и наиболее предпочтительно оба из  $R^2$  и  $R^{2a}$  представляют собой водород.

Предпочтительно  $R^{3a}$ ,  $R^4$  и  $R^{4a}$  независимо представляют собой водород, алкил, в частности метил или этил или арил, в частности фенил или аралкил, в частности бензил.

Примеры предпочтительных  $R^{3a}$ ,  $R^4$  и  $R^{4a}$  групп независимо представляют собой водород, галоген или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или те же самые, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, такие как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Особенно предпочтительно, если по меньшей мере один и наиболее предпочтительно оба из  $R^4$  и  $R^{4a}$  представляют собой водород.

В частности,  $R^{3a}$  представляет собой водород или алкил, в частности низший алкил, и наиболее предпочтительно водород.

Предпочтительно  $R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-12}$ алкил, в частности  $C_{1-6}$ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена, циано, тиоцианато или алкокси, и присоединенными к кольцу или напрямую, или посредством тио, сульфинильной, сульфонильной, карбонильной или оксикарбонильной группы, и необязательно,  $C_{1-4}$ алкиленового мостика, в частности, метилена;  $C_{2-6}$ алкенил или -алкинил, в частности  $C_{2-3}$ алкенил или -алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; азидо; циано; амидо; карбокси; триазолил, тетразолил, пирролидинил, пиридил, 1-оксидопиридил, тиоморфолинил, бензодиоксилил, фурил, оксазолил, пиримидинил, пирролил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и фенила, и присоединенными к кольцу или напрямую, или посредством карбонильной группы или  $C_{1-4}$ алкиленового мостика, в частности метилена; нафтил; или фенил, фенилалкил или фенилалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкилтио, amino, азидо, фенила и нитро, и каждый из которых присоединен к кольцу или напрямую, или посредством оксигруппы, сульфонильной, сульфоноксигруппы, карбонильной или карбонилксигруппы и, кроме того, необязательно  $C_{1-4}$ алкиленового мостика, в частности метилена.

Также предпочтительно  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, тиоцианато, азидо, алкокси, алкилтио, фенилсульфонил, нитроокси;  $C_{2-3}$ алкенил или -алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена или ацетилем; тетразолил, пиридил, фурил, пирролил, тиазолил или тиенил; или фенил или фенилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, amino, азидо, фени-

ла и нитро, и каждый из которых присоединен к кольцу или напрямую, или посредством сульфилокси и, кроме того, необязательно  $C_{1-4}$ алкиленового мостика, в частности, метилена.

Другие примеры предпочтительных  $R^3$  групп представляют собой водород, галоген или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или те же самые, замещенные по меньшей мере одним атомом галогена, такие как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

В частности,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, тиоцианато или азидо;  $C_{2-5}$ алкенил или -алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; тиенил; или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила или азидо.

Дополнительные примеры предпочтительных  $R^3$  групп представляют собой  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{2-6}$ галогеналкенил.

Предпочтительно  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляют собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, в частности, водород или метил.

В частности, по меньшей мере один и наиболее предпочтительно оба из  $R^5$  и  $R^6$  представляют собой водород.

Предпочтительно  $R^7$  представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, метокси, этокси, фенил, бензил или те же самые, замещенные по меньшей мере одним атомом галогена, например трифторметил, хлорфенил.

Предпочтительно  $R^7$  представляет собой водород, метил или этил, в частности водород.

Предпочтительно  $R^8$  представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, фенил, бензил или те самые, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, например, трифторметил, хлорбензил.

Предпочтительно  $R^8$  представляет собой водород или метил.

Сочетания одной или нескольких из таких предпочтительных групп соединений являются особенно предпочтительными.

Конкретная группа соединений формулы I (соединений IA) включает соединения, в которых

$A^2$  представляет собой кислород;

X представляет собой  $-CONR^5R^6$ , или  $-COOR^7$ , или  $-CO-R^8$ , или CN;

$R^1$  представляет собой водород или алкил, арил, галоген, гидроксид, амино, нитро, циано;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород или галоген, гидроксид, амино, нитро, циано, ацил, ацилокси, сульфонилпроизводное, сульфенилпроизводное, аминопроизводное, карбокси, сложный эфир, эфир, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкоксикарбонил, тиопроизводное, алкил, алкокси, сложный оксифир, оксиамидо, арил, оксипроизводное, гетероцикл, винил, и  $R^3$  дополнительно может представлять собой  $C_{2-5}$ алкенил,  $C_{2-5}$ алкинил или азидо, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, циано, тиоциано, азидо, циклопропилами, ацилами и/или фенилами; или фенилсульфонилокси, где любой фенильный фрагмент может быть замещен одним или несколькими атомами галогена, алкилами, галогеналкилами, алкокси, нитро, амино и/или фенилами; наиболее предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил.

$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  представляют собой водород;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород, гидроксид, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

$R^8$  представляет собой водород, гидроксид, тиол, галоген, алкил, арил, гетероцикл, алкилтио или тиопроизводное.

В указанных соединениях IA  $R^1$  предпочтительно представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, или изобутил; наиболее предпочтительно метил, этил или n-пропил.

$R^2$  и  $R^4$  предпочтительно независимо представляют собой водород или галоген или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил; и наиболее предпочтительно каждый представляет собой водород.

$R^3$  предпочтительно представляет собой  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{2-5}$ алкенил,  $C_2-C_5$ -алкинил, циклопропил, азидо, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, циано, тиоциано, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и/или фенила; фенил; фенилсульфонил; фенилсульфилокси, тетразол, тиазол, тиенил, фурил, пиррол, пиридин, при этом любой фенильный фрагмент может быть замещен одним или несколькими атомами галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, нитро, амино и/или фенила; наиболее предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил.

X предпочтительно представляет собой  $-COOH$ , или  $-COOMe$ , или  $-COOEt$ , или  $-CONH_2$ ; наиболее предпочтительно  $-CONH_2$ .

Дополнительная конкретная группа соединений формулы I (соединения IB) включает соединения, в которых

X представляет собой  $-CA^1NH_2$ ,  $-CA^1NHCH_3$  или  $-CA^1N(CH_3)_2$ ;

$R^1$  представляет собой алкил или фенил;

$R^3$  представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циано, изотиоцианато, эфир, карбоксил, амидо, арил, гетероцикл; или

$R^3$  представляет собой  $CH_2R^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой водород, циклоалкил, сложный окси-эфир, оксиалкилсульфонил, оксиарилсульфонил, аминоалкилсульфонил, аминоарилсульфонил, нитроокси, циано, изотиоцианато, азидо, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, гетероцикл, арилкси, алкокси или трифторэтил;

$R^{3a}$  представляет собой водород, алкил или арил (в частности при условии, что если  $R^{3a}$  представляет собой водород, то  $R^3$  отличен от метила);

или  $R^3R^{3a}$  образуют циклоалкил и

каждый из  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$  и  $R^{4a}$  представляет собой водород.

В соединениях формулы I

$R^1$  предпочтительно представляет собой алкил, в частности  $C_{1-12}$ , более конкретно  $C_{1-6}$ , -алкил и наиболее предпочтительно этил;

$R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  предпочтительно представляют собой водород;

$R^3$  предпочтительно выбирают из водорода;  $C_{1-12}$ алкила, в частности  $C_{1-6}$ алкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, циано, тиоцианато или алкокси, и присоединенными к кольцу или напрямую, или посредством тио, сульфонильной, сульфонильной, карбонильной или оксикарбонильной группы и необязательно дополнительно  $C_{1-4}$ алкиленового мостика, в частности, метилена;  $C_{2-6}$ алкенила или -алкинила, в частности,  $C_{2-3}$ алкенила или -алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; азидо; циано; амидо; карбокси; триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила или пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и фенила, и присоединенными к кольцу или напрямую, или посредством карбонильной группы или  $C_{1-4}$ алкиленового мостика, в частности, метилена; нафтила; или фенила, фенилалкила или фенилалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкилтио, amino, азидо, фенила и нитро, и каждый присоединен к кольцу или напрямую, или посредством окси, сульфонильной, сульфонилкси, карбонильной или карбонилксигруппы и необязательно дополнительно  $C_{1-4}$ алкиленового мостика, в частности метилена;

$R^{3a}$  предпочтительно представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^4$  и  $R^{4a}$  предпочтительно независимо представляют собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, фенил или бензил.

Дополнительная группа соединений формулы I (соединения 1C) содержит их в рацемической форме, где если X представляет собой  $-CONR^5R^6$ , и  $R^1$  представляет собой водород, метил, этил или пропил, то замещение на пирролидиновом кольце отличается от моно-, ди- или триметила или моноэтила.

Дополнительная группа соединений формулы I (соединения 1D) содержит их в рацемической форме, где если X представляет собой  $-CONR^5R^6$ , и  $R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил или -алкинил или циклоалкил, каждый из которых незамещен, то замещение в кольце отличается от замещения алкилом, алкенилом или алкинилом, каждый из которых незамещен.

Дополнительная конкретная группа соединений формулы I (соединения 1E) включает соединения, в которых

X представляет собой  $-CA^1NH_2$ ;

$R^1$  представляет собой H;

$R^3$  представляет собой азидометил, йодметил, этил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, n-пропил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, винил, необязательно замещенный одним или двумя метилами и/или 1-3 атомами галогена, ацетилен, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом, фенилом или галогеном;

$R^{3a}$  представляет собой водород или галоген, предпочтительно фтор и

каждый из  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$  и  $R^{4a}$  представляет собой водород;

в виде их рацематов или в энантиомерно обогащенной форме, предпочтительно в виде чистых энантиомеров.

Дополнительная конкретная группа соединений формулы I (соединения 1F) включает соединения, в которых

X представляет собой  $-CA^1NH_2$ ;

$R^1$  представляет собой H;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил или  $C_{2-6}$ алкинил, необязательно замещенный азидо, оксинитро, 1-6 атомами галогена;

$R^{3a}$  представляет собой водород или галоген, предпочтительно фтор;

и каждый из  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$  и  $R^{4a}$  представляет собой водород;

в виде их рацематов или в энантиомерно обогащенной форме, предпочтительно в виде чистых энантиомеров.

Во всех вышеупомянутых вариантах, если атом водорода, к которому присоединен  $R^1$ , является ас-

симметричным, то он предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из

- (2S)-2-[4-(бромметил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;
- (2S)-2-[(4R)-4-(йодметил)-2-оксопирролидинил] бутанамида;
- (2S)-2-(2-оксо-4-фенил-1-пирролидинил) бутанамида;
- (2S)-2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;
- (2S)-2-[4-(хлорметил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;
- {1-[(1S)-1-(аминокарбонил)пропил]-5-оксо-3-пирролидинил}метил-4-метилбензолсульфоната;
- (2S)-2-[(4R)-4-(азидометил)-2-оксопирролидинил] бутанамида;
- 2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;
- {1-[(1S)-1-(аминокарбонил)пропил]-5-оксо-3-пирролидинил}метилнитрата;
- (2S)-2-[2-оксо-4-(1H-тетразол-1-илметил)-1-пирролидинил] бутанамида;
- 2-(2-оксо-4-винил-1-пирролидинил) бутанамида;
- 2-[2-оксо-4-[(фенилсульфонил)метил]-1-пирролидинил] бутанамида;
- (2S)-2-[(4R)-4-(2,2-дибромвинил)-2-оксопирролидинил] бутанамида;
- (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дибромвинил)-2-оксопирролидинил] бутанамида;
- (2S)-2-[4-(изотиоцианатометил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;

2-[2-оксо-4-(1,3-тиазол-2-ил)-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[4-(2-метоксифенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[4-(3-метоксифенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[4-(4-азидофенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-винилпирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-винилпирролидинил]бутанамида;  
 2-[4-(2-бромфенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;  
 2-[2-оксо-4-(3-пиридирил)-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-(4-[1,1'-бифенил]-4-ил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамида;  
 (2S)-2-{4-[(метилсульфанил)метил]-2-оксо-1-пирролидинил}бутанамида;  
 2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[(4R)-4-(йодметил)-2-оксо-1-пирролидинил]пентанамида;  
 (2S)-2-[(4R)-4-(йодметил)-2-оксопирролидинил]пропанамида;  
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)пропанамида;  
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)бутанамида;  
 2-(2-оксо-4-пентил-1-пирролидинил)бутанамида;  
 (2S)-2-[(4R)-4-(йодметил)-2-оксопирролидинил]-N-метилбутанамида;  
 (2S)-2-(4-неопентил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамида;  
 (2S)-2-(4-этил-2-оксо-1-пирролидинил)бутанамида;  
 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;  
 2-[4-(2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамида;  
 (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамида;  
 2-{4-[(Z)-2-фторэтенил]-2-оксо-1-пирролидинил}бутанамида;  
 2-[4-(2-метил-1-пропенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамида;

2- (4-бутил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамида ;  
 2- [4- (циклопропилметил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- (4-изобутил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамида ;  
 2- [4- (4-хлорфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- [4- (3-хлорфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- {2-оксо-4- [2- (трифторметил) фенил] -1-  
 пирролидинил} бутанамида ;  
 2- [4- (2-фторфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- [4- (3-метилфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 (2S) -2- [2-оксо-4- (2-фенилэтил) -1-пирролидинил] бутанамида ;  
 (2S) -2- [4- (3-бромфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- {4- [3, 5-бис (трифторметил) фенил] -2-оксо-1-  
 пирролидинил} бутанамида ;  
 2- [4- (3, 4-дихлорфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- [4- (2, 4-дихлорфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- [4- (2-фурил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 (2S) -2- [2-оксо-4- (3-фенилпропил) -1-  
 пирролидинил] бутанамида ;  
 (2S) -2- [4- (3, 5-дибромфенил) -2-оксо-1-  
 пирролидинил] бутанамида ;  
 2- [4- (3, 4-дихлорфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- (2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) бутанамида ;  
 2- [4- (3-хлорфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 2- (4-этинил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамида ;  
 2- [4- (2-фторфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 (2S) -2- [4- (циклопропилметил) -2-оксо-1-  
 пирролидинил} бутанамида ;  
 (2S) -2- [ (4S) -4- (2, 2-дифторвинил) -2-  
 оксопирролидинил] бутанамида ;  
 (2S) -2- [2-оксо-4- (3, 3, 3-трифторпропил) -1-  
 пирролидинил] бутанамида ;  
 2- [4- (3-метилфенил) -2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида ;  
 (2S) -2- [4- (циклопропилметил) -2-оксо-1-  
 пирролидинил] бутанамида ;  
 (2S) -2- [ (4R) -4- (2, 2-дифторвинил) -2-  
 оксопирролидинил] бутанамида ;

(2S)-2-[2-оксо-4-(1H-пиррол-1-ил)-1-пирролидинил] бутанамида;  
 (2S)-2-(4-аллил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамида;  
 (2S)-2-[4-(2-йодпропил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;  
 (2S)-2-(4-аллил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамида;  
 (2S)-2-[2-оксо-4-(2-оксопропил)-1-пирролидинил] бутанамида;  
 (2S)-2-[4-(2-бром-1H-пиррол-1-ил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;  
 (2S)-2-(4-метил-2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) бутанамида;  
 (2R)-2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;  
 2-[4-(бромэтинил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;  
 2-[(4S)-4-(2,2-дифторпропил)-2-оксопирролидинил] бутанамида;  
 (2S)-2-[4-(бромэтинил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамида;  
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) пентанамида;  
 3-циклопропил-2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) пропанамида;  
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)-3-(1,3-тиазол-4-ил) пропанамида;  
 2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)-4-пентенамида;  
 (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-винилпирролидинил] бутанамида;

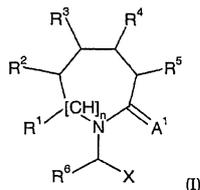
включая все изомерные формы и их смеси, или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из:

(2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидинил] бутанамида;  
 (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидинил] бутанамида;  
 (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидинил] бутанамида.

ii) Международная патентная заявка WO 2002/094787:

Соединения формулы



где n равно 0 или 1, в результате чего R<sup>1</sup> не присутствует, если n=0, и R<sup>1</sup> присутствует, если n=1;

A<sup>1</sup> представляет собой атом кислорода или серы;

X представляет собой -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -CO-R<sup>10</sup> или CN;

R<sup>1</sup> (при наличии), R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются одинаковыми или различными и каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксильный, тиол, амино, нитро, нитроокси, циано, азидо, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, эфир, арил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, аминопроизводное, ацилпроизводное, сульфонилпроизводное или сульфинилпроизводное,

при условии, что по меньшей мере один из заместителей R, выбранный из R<sup>1</sup> (при наличии), R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup>, не представляет собой водород;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, алкил, арил или -CH<sub>2</sub>-R<sup>6a</sup>, где R<sup>6a</sup> представляет собой арил, гетероцикл, галоген, гидроксильный, амино, нитро или циано;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород, гидроксильный, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

R<sup>10</sup> представляет собой водород, гидроксильный, тиол, галоген, алкил, арил, гетероцикл или тиопроизводное;

их фармацевтически приемлемые соли, геометрические изомеры (включая цис- и транс-, Z и E изомеры), энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров).

В вышеуказанной формуле по меньшей мере один заместитель из  $R^1$ - $R^5$  отличен от водорода. Некоторые незамещенные соединения упомянуты в патентах США №№ 5468733 и 5516759. Патент США № 5468733 относится к ациклическим замещенным 2-оксо-1-пирролидинильным и 2-оксо-1-пиперидинильным производным в качестве ингибиторов белка онкогена Ras. В частности, указанные соединения блокируют способность Ras превращать нормальные клетки в раковые клетки, а потому могут быть включены в различные химиотерапевтические композиции для лечения рака.

Патент США № 5516759 относится к ациклическим замещенным 2-оксо-1-пирролидинильным, 2-оксо-1-пиперидинильным и азепанильным производным, находящимся на N-конце додеканпептидов, обладающих антагонистической активностью в отношении LHRH (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона). Такие антагонисты LHRH применимы при лечении различных состояний, при которых подавление половых стероидных гормонов играет ключевую роль, включая контрацепцию, задержку полового созревания, лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и т.д.

В изложенных ниже определениях, если не указано иное, то  $R^{11}$  и  $R^{12}$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой амидо, алкил, алкенил, алкинил, ацил, сложный эфир, эфир, арил, аралкил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, ацилпроизводное, аминоксипроизводное, сульфонилопроизводное или сульфинилопроизводное, каждый из которых необязательно замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из низшего алкила или других групп, как описано ниже, в качестве заместителей алкила.

Используемый в настоящем документе термин "оксипроизводное" определен как включающий -O- $R^{11}$  группы, где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "оксипроизводного". Неограничивающие примеры включают алкокси, алкенилокси, алкинилокси, ацилокси, сложный оксифир, оксиамидо, алкилсульфилокси, алкилсульфинилокси, арилсульфилокси, арилсульфинилокси, арилокси, аралкокси или гетероциклокси, такие как пентилокси, аллилокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, 2-нафтилокси, 2-пиридилокси, метилendiокси, карбонат.

Используемый в настоящем документе термин "тиопроизводное" определен как включающий -S- $R^{11}$  группы, где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "тиопроизводного".

Неограничивающие примеры включают алкилтио, алкенилтио, алкинилтио и арилтио.

Используемый в настоящем документе термин "аминоксипроизводное" определен как включающий -NHR<sup>11</sup> или -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> группы, где значения  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены выше. Неограничивающие примеры представляют собой моно- или диалкил-, алкенил-, алкинил- и ариламино или смешанные аминоксипроизводные.

Используемый в настоящем документе термин "ацилпроизводное" представляет собой радикал, полученный из карбоновой кислоты, а потому определен как включающий группы формулы  $R^{11}$ -CO-, где значение  $R^{11}$  определено выше, и  $R^{11}$  также может представлять собой водород. Предпочтительными являются ацилпроизводные формулы -COR<sup>11</sup>, где  $R^{11}$  выбирают из водорода, C<sub>1-12</sub>алкила, C<sub>2-12</sub>алкенила, C<sub>2-12</sub>алкенила, гетероцикла и арила. Неограничивающие примеры представляют собой формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, лауроил, гептандиоил, циклогексанкарбонил, кротоноил, фумароил, акрилоил, бензоил, нафтоил, фурилоил, никотиноил, 4-карбоксивтаноил, оксалил, этоксалил, цистеинил, оксамоил.

Используемый в настоящем документе термин "сульфилопроизводное" определен как включающий группу формулы -SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>, где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "сульфилопроизводного". Неограничивающие примеры представляют собой алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил и арилсульфонил.

Используемый в настоящем документе термин "сульфинилопроизводное" определен как включающий группу формулы -SO-R<sup>11</sup>, где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "сульфинилопроизводного". Неограничивающие примеры представляют собой алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил и арилсульфинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" определен как включающий насыщенные, одновалентные углеводородные радикалы, содержащие разветвленные, неразветвленные или циклические фрагменты, или их сочетания и, как правило, содержащие 1-20 атомов углерода, наиболее часто 1-12 атомов углерода, предпочтительно 1-7 атомов углерода, для нециклического алкила и 3-7 атомов углерода для циклоалкила (если не указано иное, то в этих двух предпочтительных случаях "низший алкил"), каждый из которых необязательно замещен предпочтительно 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, тиола, аминоксипроизводного, нитро, циано, тиоцианато, ацила, ацилокси, сульфонилопроизводного, сульфинилопроизводного, алкиламино, карбоксид, сложного эфира, эфира, амидо, азидо, циклоалкила, сульфоновой кислоты, сульфониламино, тиопроизводного, алкилтио, сложного оксифира, оксиамидо, гетероцикла, винила, алкокси (предпочтительно C<sub>1-5</sub>), арилокси (предпочтительно C<sub>6-10</sub>) и арила (предпочтительно C<sub>6-10</sub>).

Предпочтительными являются алкильные группы, содержащие 1-7 атомов углерода, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила. Наиболее предпочтительными являются C<sub>1-4</sub>алкил и C<sub>3-7</sub>циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими гидроксид, галогеном, низшим алкилом или/и азидо.

Наиболее предпочтительные алкильные группы представляют собой гидроксиметил, пропил, бутил, 2,2,2-трифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, циклопропилметил, йодметил, азидометил, 2,2-дифторпропил, 2-йод-2,2-дифторэтил.

Если не указано иное, то используемый в настоящем описании термин "низший алкил" относится к насыщенному неразветвленному, разветвленному или циклическому  $C_1$ - $C_7$ -углеводороду.

Неограничивающие примеры представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил, циклопропил, циклопентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, каждый из которых необязательно замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительно низший алкил представляет собой метил.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" определен как включающий как разветвленные, так и неразветвленные, ненасыщенные углеводородные радикалы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь, и необязательно замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, тиола, amino, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, ацила, нитро, циано, арила и гетероцикла.

Предпочтительные алкенильные группы представляют собой  $C_2$ - $C_{12}$ -алкенилы, в частности  $C_{2-6}$ алкенилы, такие как этенил (=винил), 1-метил-1-этенил, 2,2-диметил-1-этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (=аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил и т.п., необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила. Наиболее предпочтительным является винил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или/и низшего алкила, и в частности 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил и 2,2-дихлорвинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" определен как включающий одновалентный, разветвленный или неразветвленный углеводородный радикал, содержащий, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь, например, этинил, 2-пропинил (=пропаргил) и т.п., и необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, тиола, amino, нитро, циано, арила, гетероцикла, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкила и ацила.

Предпочтительными алкинильными группами являются  $C_{2-12}$ алкинил, в частности  $C_{2-6}$ алкинил, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, ацила, арила, такого как фенил и алкил, предпочтительно циклоалкил.

Наиболее предпочтительными являются этинил, пропинил и бутинил, необязательно замещенные низшим алкилом или/и галогеном, и в частности 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил и 3,3,3-трифтор-1-пропинил.

При наличии в качестве мостиковых групп, алкил, алкенил и алкинил представляют собой неразветвленные или разветвленные  $C_{1-12}$ , предпочтительно  $C_{1-4}$ , -алкиленовые, или  $C_{2-12}$ , предпочтительно  $C_{2-4}$ , -алкениленовые или -алкиниленовые, фрагменты соответственно.

Если не указано иное, то группы, в которых разветвленные производные традиционно определяют префиксами, такими как "н", "втор", "изо" и т.п. (например, "н-пропил", "втор-бутил"), находятся в н-форме.

Используемый в настоящем документе термин "арил" определен как включающий органический радикал, полученный путем удаления одного атома водорода из ароматического углеводорода, состоящего по меньшей мере из одного кольца, наиболее часто из 1-3 колец, и обычно содержащего 6-30 атомов углерода, такой как фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, тиола, amino, нитро, циано, ацила, ацилокси, сульфонил, сульфонила, алкиламино, карбокси, сложного эфира, эфира, амидо, азидо, сульфоновой кислоты, сульфонида, алкилсульфонил, алкилсульфинил,  $C_{1-6}$ алкилтио, сложного оксиэфира, оксиамидо, арила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{6-10}$ арилокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила. Арильные радикалы предпочтительно являются моноциклическими или бициклическими, содержащими 6-10 атомов углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, amino, азидо,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, сульфонил и фенила.

Предпочтительным арилом является фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, низшими алкилами, азидо или нитро, такой как 3-хлорфенил и 3-азидофенил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" включает атом Cl, Br, F, I.

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" представляет собой группу формулы -OH.

Используемый в настоящем документе термин "тиол" представляет собой группу формулы -SH.

Используемый в настоящем документе термин "циано" представляет собой группу формулы -CN.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" представляет собой группу формулы -NO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "нитроокси" представляет собой группу формулы -ONO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "amino" представляет собой группу формулы -NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "азидо" представляет собой группу формулы  $-N_3$ .

Используемый в настоящем документе термин "карбоксо" представляет собой группу формулы  $-COOH$ .

Используемый в настоящем документе термин "сульфоная кислота" представляет собой группу формулы  $-SO_3H$ .

Используемый в настоящем документе термин "сульфонамид" представляет собой группу формулы  $-SO_2NH_2$ .

Используемый в настоящем документе термин "сложный эфир" определен как включающий группу формулы  $-COO-R^{11}$ , где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением оксипроизводного, тиопроизводного или аминопроизводного. Предпочтительными являются сложные эфиры формулы  $-COOR^{11}$ , где  $R^{11}$  выбируют из  $C_{1-12}$ алкила,  $C_{2-12}$ алкенила,  $C_{2-12}$ алкинила и арила. Наиболее предпочтительными являются сложные эфиры, где  $R^{11}$  представляет собой низший алкил, в частности метил.

Используемый в настоящем документе термин "эфир" определен как включающий группу, выбранную из  $C_{1-50}$ неразветвленных или разветвленных алкильных, или  $C_{2-50}$  неразветвленных или разветвленных алкенильных или алкинильных, групп или их сочетания, прерываемых одним или несколькими атомами кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "амидо" определен как включающий группу формулы  $-CONH_2$  или  $-CONHR^{11}$  или  $-CONR^{11}R^{12}$ , где значения  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены выше.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" определен как включающий определенный выше ароматический или неароматический циклический алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент, содержащий, по меньшей мере, один атом O, S и/или N, прерываемый карбоциклической кольцевой структурой, и, необязательно, один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть замещен карбонилем, и необязательно замещенный любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из низшего алкила или других групп, как описано выше для алкильных групп. Неограничивающие примеры гетероциклических соединений представляют собой пиридил, фурил, пирролил, тиенил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, хиначолинил, хинолизинил, нафтиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пирозинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, пиразолил, индолил, индолизинил, пуринил, изоиндолил, карбазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиоморфолинил, тиено(2,3-b)фуранил, фуropyранил, бензофуранил, бензоксепинил, изооксазолил, оксазолил, тиантренил, бензотиазолил или бензоксазолил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, 1-оксидопиридил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, фенотиазинил, фуразанил, бензодиоксолил, изохроманил, индолинил, ксантенил, гипоксантинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацилил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолино, морфолинил, 1-оксапиро(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксо-пирролидинил, фрагменты сахаров (а именно глюкозы, пентозы, гексозы, рибозы, фруктозы, которые также могут быть замещены), необязательно замещенные алкилом, или как описано выше для алкильных групп. Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические спирогруппы, в которых любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арильного кольца, циклогексанового кольца, циклогексенового кольца, циклопентанового кольца, циклопентенового кольца или другого моноциклического гетероциклического кольца, или где моноциклическая гетероциклическая группа соединена мостиковой связью посредством алкиленовой группы, такие как хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил, 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

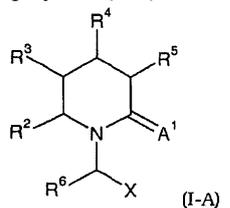
Гетероциклическое соединение предпочтительно выбирают из триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксолила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, amino, ацила и фенила.

Более предпочтительно гетероцикл выбирают из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, amino и фенила, и в частности из 2- и 3-тиенила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена, ацилами, такими как формил, циано и/или низшими алкилами, такими как метил.

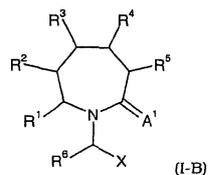
Исходя из вышеуказанных определений следует понимать, что если заместитель, такой как  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  присоединен к остатку молекулы посредством гетероатома или карбонила, то между гетероатомом или карбонилем и точкой присоединения к остатку молекулы могут быть необязательно вставлены неразветвленный или разветвленный  $C_{1-12}$ , предпочтительно  $C_{1-4}$ , -алкиленовый, или  $C_{2-12}$ , предпочтительно  $C_{2-4}$ , -алкениленовый или -алкиниленовый мостик.

Используемый в настоящем документе термин "заместитель R" независимо относится к  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$ .

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соединение формулы I представляет собой определенное выше соединение, в котором  $n$  равно 0. Соединение представляет собой 6-кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксопиперидинильное производное), в которой  $R^1$  отсутствует, поскольку  $n=0$ , и соединение представлено формулой (I-A).



В соответствии со следующим вариантом осуществления соединения формулы I представляет собой определенное выше соединение, в котором  $n$  равно 1. Соединение представляет собой 7-кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксоазепанильное производное), в которой  $R^1$  присутствует, поскольку  $n=1$ , и оно представлено формулой (I-B).



В соответствии с более предпочтительным вариантом осуществления указанное соединение представляет собой определенное выше соединение, в котором  $n=0$ ,  $R^3$  и/или  $R^4$  отличны от водорода, а  $R^2$  и  $R^5$  представляют собой водород.

В соответствии с другим более предпочтительным вариантом осуществления указанное соединение представляет собой определенное выше соединение, в котором  $n=1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и/или  $R^4$  отличны от водорода, и где  $R^1$  и  $R^5$  представляют собой водород.

В соответствии с еще одним более предпочтительным вариантом осуществления указанное соединение представляет собой определенное выше соединение, в котором только один заместитель  $R$ , выбранный из  $R^3$  или  $R^4$ , в котором  $n=0$ , или из  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$ , в котором  $n=1$ , отличен от водорода, и оставшийся(еся) заместитель(и)  $R$  представляет(ют) собой водород. Таким образом, настоящее описание относится к монозамещенным 2-тиоксо- или 2-оксопиперидинильным или 2-тиоксо- или 2-оксоазепанильным производным.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы I представляют собой определенное выше соединение, в котором  $A^1$  представляет собой атом кислорода. Таким образом, настоящее описание относится к 2-оксопиперидинильным или 2-оксоазепанильным производным.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы I представляют собой определенное выше соединение, в котором  $X$  представляет собой  $CONR^7R^8$ , в частности  $CONH_2$ . Таким образом, настоящее описание относится к амидопроизводным 2-оксо(или тиоксо)пиперидинила или 2-оксо(или тиоксо)азепанила.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления, соединения формулы I представляют собой определенное выше соединение, в котором  $R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил или  $CH_2-R^{6a}$  группу, где  $R^{6a}$  представляет собой гетероцикл. Наиболее предпочтительно,  $R^6$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, в частности этил. Если  $R^6$  представляет собой этил, то настоящее изобретение относится к 2-(2-оксо(или тиоксо)-1-пиперидинил)бутанамидным или 2-(2-оксо(или тиоксо)-1-азепанил)бутанамидным производным.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения формулы I представляют собой определенное выше соединение, в котором атом углерода, к которому присоединен  $R^6$ , находится в *S* конфигурации. В том случае, если  $R^6$  представляет собой этил,  $A$  представляет собой кислород, и  $X$  представляет собой  $CONR^7R^8$ , настоящее изобретение относится к (2*S*)-2-(2-оксо-1-пиперидинил)бутанамидным или (2*S*)-2-(2-оксо-1-азепанил)бутанамидным производным.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, соединение представляет собой определенное выше соединение, в котором  $R^2$  (если  $n=1$ ),  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, нитро, нитроокси, циано, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, эфир, арил, гетероцикл, ацилпроизводное, сульфонилпроизводное или сульфинилпроизводное;  $R^1$  (при наличии),  $R^2$  (если  $n=0$ ) и  $R^5$  представляют собой водород;  $R^6$  представляет собой водород, алкил, арил или  $-CH_2-R^{6a}$ , где  $R^{6a}$  представляет собой арил, гетероцикл, галоген, гидроксид, амино, нитро или циано;

В соответствии с этим предпочтительным вариантом осуществления соединения, как правило, представляет собой соединение, в котором если  $R^6$  представляет собой бензил,  $X$  представляет собой  $-COOCH_3$ , и  $n=1$ , то  $R^2$  отличен от метила, если оба  $R^3$  и  $R^4$  представляют собой водород, и  $R^4$  отличен от

метила, если оба  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой водород.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединение представляет собой определенное выше соединение, в котором  $R^2$  (если  $n=1$ ),  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород; циано; карбокси; амидо;

$C_{1-12}$ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклоалкила, ацила, арила и гетероцикла;

$C_{2-12}$ алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

$C_{2-12}$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

ацилпроизводное формулы  $-CO-R^{11}$ , где  $R^{11}$  выбирают из  $C_{1-12}$ алкила,  $C_{2-12}$ алкенила,  $C_{2-12}$ алкинила, гетероцикла и арила;

сложный эфир формулы  $-CO-O-R^{11}$ , где  $R^{11}$  выбирают из  $C_{1-12}$ алкила,  $C_{2-12}$ алкенила,  $C_{2-12}$ алкинила и арила;

гетероцикл, выбранный из триазиолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксолила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, амина, ацила и фенила;

арил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкилтио, амина, азидо, сульфонила, арила и нитро.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединение представляет собой определенное выше соединение, в котором  $R^2$  (если  $n=1$ ),  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород;

$C_{1-7}$ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила;

$C_{2-6}$ алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

$C_{2-6}$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

гетероцикл, выбранный из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, амина и фенила;

фенил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкила, галогензамещенного алкила, галогена, алкокси, амина, азидо, сульфонила, фенила и нитро.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения представляет собой определенное выше соединение, в котором по меньшей мере один из заместителей R, который выбирают из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=1$ ), или из группы  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=0$ ), независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-7}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, гидроксид, низшими алкилами и/или азидо.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения представляет собой определенное выше соединение, в котором по меньшей мере один из заместителей R, который выбирают из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=1$ ), или из группы  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=0$ ), независимо представляет собой винил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, или/и низшими алкилами.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения представляет собой определенное выше соединение, в котором по меньшей мере один из заместителей R, который выбирают из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=1$ ), или из группы  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=0$ ), независимо представляет собой этинил, пропинил или бутинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена и/или низшими алкилами.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения представляет собой определенное выше соединение, в котором по меньшей мере один из заместителей R, который выбирают из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=1$ ), или из группы  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=0$ ), независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, низшими алкилами, азидо и/или нитро.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения представляет собой определенное выше соединение, в котором по меньшей мере один из заместителей R, который выбирают из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=1$ ), или из группы  $R^3$  и  $R^4$  (если  $n=0$ ), независимо представляет собой 2- или 3-тиенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, ацилами,

циано или/и низшими алкилами.

В соответствии с конкретным предпочтительным вариантом осуществления соединение представляет собой определенное выше соединение, в котором, по меньшей мере, один из заместителей R, который выбирают из группы R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> (если n=1), или из группы R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> (если n=0), представляет собой гидроксиметил, пропил, бутил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,2-трифторэтил, циклопропилметил, йодметил, азидометил, 2-тиенил, 3-тиенил, фенил, 3-хлорфенил, 3-азидофенил, 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил, 2,2-дихлорвинил, 2-этинил, 5-метил-2-тиенил, 5-формил-2-этинил, 5-циано-2-тиенил, 3-бром-2-тиенил, 4-метил-2-тиенил, 3,3,3-трифтор-1-пропинил, 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил, 1-бутинил, 2,2-дифторпропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил и 2-йод-2,2-дифторэтил.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединение представляет собой определенное выше соединение, в котором R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения представляет собой определенное выше соединение, в котором R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления соединения представляет собой определенное выше соединение, в котором n=1, и R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород.

Во всех вышеупомянутых вариантах, если атом углерода, к которому присоединен R<sup>6</sup>, является асимметричным, то предпочтительно он находится в "S"-конфигурации.

Типичные соединения, применимые в определенных выше способах и композициях согласно настоящему изобретению выбирают из группы, состоящей из

2- [5- (гидроксиметил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,

2- (2-оксо-5-пропил-1-пиперидинил) бутанамида,

2- [2-оксо-5- (3, 3, 3-трифторпропил) -1-

пиперидинил] бутанамида,

2- [5- (циклопропилметил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,

2- [5- (йодметил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (азидометил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- (2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил) бутанамида,  
 2- [2-оксо-5- (2-тиенил) -1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-оксо-5- (3-тиенил) -1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (3-хлорфенил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (3-азидофенил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (2, 2-дифторвинил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (2, 2-дибромвинил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (2, 2-дихлорвинил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-5-этинил-2-оксо-1-пиперидинил) бутанамида,  
 2 [5- (5-метил-2-тиенил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-5- (5-формил-2-тиенил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-5- (5-циано-2-тиенил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-5- (3-бром-2-тиенил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-5- (4-метил-2-тиенил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-оксо-5- (3, 3, 3-трифтор-1-пропинил) -1-  
 пиперидинил] бутанамида,  
 2-оксо-5- (1-пропинил) -1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-5- (циклопропилэтинил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-5- (3-метил-1-бутинил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2-5- (1-бутинил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (2, 2-дифторпропил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (2-хлор-2, 2-дифторэтил) -2-оксо-1-  
 пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (2-бром-2, 2-дифторэтил) -2-оксо-1-  
 пиперидинил] бутанамида,  
 2- [4- (гидроксиметил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- (2-оксо-4-пропил-1-пиперидинил) бутанамида,  
 2- [2-оксо-4- (3, 3, 3-трифторпропил) -1-  
 пиперидинил] бутанамида,  
 2- [4- (циклопропилметил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [4- (йодметил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [4- (азидометил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- (2-оксо-4-фенил-1-пиперидинил) бутанамида,  
 2- [2-оксо-4- (2-тиенил) -1-пиперидинил] бутанамида,

2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-(4-этинил-2-оксо-1-пиперидинил)бутанамида,  
 2-[4-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-  
 пиперидинил]бутанамида,  
 2-[2-оксо-4-(1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-  
 пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-  
 пиперидинил]бутанамида,  
 2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида,  
 2-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
 2-(2-оксо-5-пропил-1-азепанил)бутанамида,  
 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил]бутанамида,  
 2-[5-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
 2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
 2-(2-оксо-5-фенил-1-азепанил)бутанамида,  
 2-[2-оксо-5-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамида,  
 2-[2-оксо-5-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамида,  
 2-[5-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
 2-[5-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
 2-[5-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,

2-[5-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-(5-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамида,  
2-[5-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил]бутанамида,  
2-[2-оксо-5-(1-пропинил)-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2(2-оксо-6-пропил-1-азепанил)бутанамида,  
2-[2-оксо-6-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2(2-оксо-6-фенил-1-азепанил)бутанамида,  
2-[2-оксо-6-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамида,  
2-[2-оксо-6-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(2,2-фторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-(6-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамида,  
2-[6-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,  
2-[6-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида,

2- [6- (3-бром-2-тиенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [6- (4-метил-2-тиенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [2-оксо-6- (3, 3, 3-трифтор-1-пропинил) -1-азепанил] бутанамида,  
 2- [2-оксо-6- (1-пропинил) -1-азепанил] бутанамида,  
 2- [6- (циклопропилэтинил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [6- (3-метил-1-бутинил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [6- (1-бутинил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [6- (2, 2-дифторпропил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [6- (2-хлор-2, 2-дифторэтил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [6- (2-бром-2, 2-дифторэтил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [6- (2, 2, 2-трифторэтил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (гидроксиметил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- (2-оксо-4-пропил-1-азепанил) бутанамида,  
 2- [2-оксо-4- (3, 3, 3-трифторпропил) -1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (циклопропилметил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (йодметил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (азидометил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- (2-оксо-4-фенил-1-азепанил) бутанамида,  
 2- [2-оксо-4- (2-тиенил) -1-азепанил] бутанамида,  
 2- [2-оксо-4- (3-тиенил) -1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (3-хлорфенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (3-азидофенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (2, 2-дифторвинил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (2, 2-дибромвинил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (2, 2-дихлорвинил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- (4-этинил-2-оксо-1-азепанил) бутанамида,  
 2- [4- (5-метил-2-тиенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (5-формил-2-тиенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (5-циано-2-тиенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (3-бром-2-тиенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (4-метил-2-тиенил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [2-оксо-4- (3, 3, 3-трифтор-1-пропинил) -1-азепанил] бутанамида,  
 2- [2-оксо-4- (1-пропинил) -1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (циклопропилэтинил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (3-метил-1-бутинил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (1-бутинил-2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (2, 2-дифторпропил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (2-хлор-2, 2-дифторэтил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (2-бром-2, 2-дифторэтил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида,  
 2- [4- (2, 2, 2-трифторэтил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из

(2S) -2- [5- (йодметил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 (2S) -2- [5- (азидометил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- (2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил] бутанамида,  
 (2S) -2- [4- (йодметил) -2-оксо-1-пиперидинил] бутанамида,  
 2- [5- (йодметил) -2-оксо-1-азепанил] бутанамида.

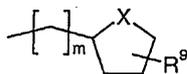
iii) Международная патентная заявка WO 2004/087658:

Соединение, характеризующееся формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомерные формы

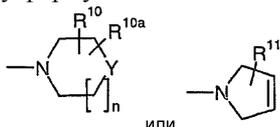


где

$R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-20}$ алкил,  $R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{4-8}$ циклоалкил,  $C_{5-8}$ циклоалкенил, арил, ароматический или неароматический гетероцикл,  $C_{1-20}$ алкокси или группу формулы  $W-R^8$ ,  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или группу формулы



или  $NR^3R^{3a}$  представляет собой группу формулы



$R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой водород; нитро; галоген; азидо; циано;  $-S-C_{1-4}$ алкил;  $-SO-C_{1-4}$ алкил;  $-SO_2-C_{1-4}$ алкил;  $-SONH_2$ ;  $C_{1-20}$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном; или  $C_{1-20}$ алкокси, незамещенный или замещенный галогеном,

$R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или галоген,

$R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или галоген,

$W$  представляет собой  $C_{1-12}$ алкилен,  $-NH-$  или  $-NHC(=O)-$ ,

$X$  представляет собой O, S или NH,

$Y$  представляет собой O, S,  $-CR^{12}R^{13}$ -,  $-NR^{14}$ - или  $-C(=O)-$ ,

$R^8$  представляет собой арил или гетероцикл,

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10a}$  и  $R^{11}$  независимо выбирают из водорода,  $C_{1-4}$ алкила, галогена, гидрокси или метокси-карбонила,

или  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  вместе образуют  $C_{3-6}$ алкилен,

$R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, галоген или гидрокси,

$R^{13}$  представляет собой водород,

или  $CR^{12}R^{13}$  представляет собой диоксоланил,

$R^{14}$  представляет собой арил, гетероцикл или группу формулы  $-V-R^{15}$ ,

$V$  представляет собой  $C_{1-12}$ алкилен,

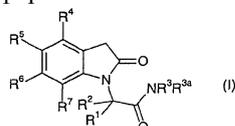
$R^{15}$  представляет собой арил или гетероцикл,

$m$  равно 1-4,

$n$  равно 0 или 1,

и по меньшей мере один из  $R^5$ ,  $R^6$  или  $R^7$  отличен от водорода, если  $R^2$  представляет собой водород,  $R^3$  представляет собой H или 2,6-диизопропилфенил, и  $R^{3a}$  представляет собой H.

Другой аспект относится к соединению, характеризующемуся формулой I, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомерным формам

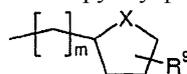


где  $R^1$  представляет собой водород,

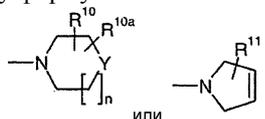
$R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-20}$ алкил,

$R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{4-8}$ циклоалкил,  $C_{5-8}$ циклоалкенил, арил, ароматический или неароматический гетероцикл,  $C_{1-20}$ алкокси или группу формулы  $-W-R^8$ ,

$R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или группу формулы



или  $NR^3R^{3a}$  представляет собой группу формулы



$R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой водород; нитро; галоген;  $C_{1-20}$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном; или  $C_{1-20}$ алкокси, незамещенный или замещенный галогеном,  
 $R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или галоген,  
 $R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или галоген,  
 $W$  представляет собой  $C_{1-12}$ алкилен, -NH- или -NHC(=O)-,  
 $X$  представляет собой O, S или NH,  
 $Y$  представляет собой O, S,  $-CR^{12}R^{13}$ -,  $-NR^{14}$ - или  $-C(=O)-$ ,  
 $R^8$  представляет собой арил или гетероцикл,  
 $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10a}$  и  $R^{11}$  независимо выбирают из водорода,  $C_{1-4}$ алкила, галогена, гидрокси или метокси-карбонила,  
 или  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  вместе образуют  $C_{3-6}$ алкилен,  
 $R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, галоген или гидрокси,  
 $R^{13}$  представляет собой водород, или  $CR^{12}R^{13}$  представляет собой диоксоланил,  
 $R^{14}$  представляет собой арил, гетероцикл или группу формулы  $-V-R^{15}$ ,  
 $V$  представляет собой  $C_{1-12}$ алкилен,  
 $R^{15}$  представляет собой арил или гетероцикл,  
 $m$  равно 1-4,  
 $n$  равно 0 или 1,  
 и по меньшей мере один из  $R^5$ ,  $R^6$  или  $R^7$  отличен от водорода, если  $R^2$  представляет собой водород,  
 $R^3$  представляет собой H или 2,6-диизопропилфенил, и  $R^{3a}$  представляет собой H.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" определен как включающий насыщенные, одновалентные углеводородные радикалы, содержащие разветвленные, неразветвленные или циклические фрагменты или их сочетания, и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода и более предпочтительно 1-4 атомов углерода для нециклического алкила и 3-8 атомов углерода для циклоалкила. Алкильные фрагменты могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, алкокси, алкоксикарбонила, сложного эфира или алкиламино. Предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, трифторметил, н-бутил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил и 3-(диметиламино)пропил.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к одновалентной группе с 3-18 атомами углерода, предпочтительно 4-8 атомами углерода, полученной из насыщенного циклического или полициклического углеводорода, который может быть замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкильной группой является циклогептил.

Используемый в настоящем документе термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе, содержащей неразветвленные или разветвленные фрагменты, содержащие 1-12 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода, и необязательно замещенной любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительными алкиленовыми группами являются метилен, этилен, гидроксиэтилен, триметилен или пропилен.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкенил" определен как циклический, ненасыщенный углеводородный радикал, содержащий, по меньшей мере, одну двойную связь, содержащую 4-20 атомов углерода, предпочтительно 5-8 атомов углерода, и необязательно замещенной любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкенильной группой является 6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил.

Используемый в настоящем документе термин "арил" определен как включающий органический радикал, полученный путем удаления одного атома водорода из ароматического углеводорода, состоящего из 1-3 колец и содержащего 6-30 атомов углерода, такой как фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкилсульфонила, трифторметилтио или пиридинилалкила. Арильные радикалы предпочтительно представляют собой фенильные радикалы. Предпочтительные арильные группы представляют собой фенил, 3-гидроксифенил, 3-фторфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 4-гидроксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 3-(2-пиридин-2-илэтил)фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, 4-метилсульфонилфенил, 2-нитрофенил, 2-хлор-6-фторфенил, 2-[(трифторметил)тио]фенил, 2-хлорфенил или 4-бромфенил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" включает атом Cl, Br, F, I.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" представляет собой группу формулы  $-NO_2$ .

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси"

представляет собой группу формулы  $-OH$ .

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" представляет собой группу формулы

-OR<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "сложный эфир" представляет собой группу формулы -COOR<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой алкильную группу или арильную группу, определенные выше.

Используемый в настоящем документе термин "алкоксикарбонил" представляет собой группу формулы -COOR<sup>d</sup>, где R<sup>d</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "амино" представляет собой группу формулы -NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "алкиламино" представляет собой группу формулы -NHR<sup>e</sup> или -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, где R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> представляют собой алкильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин алкилсульфонил определен как представляющий собой группу формулы -SO<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>, где R<sup>g</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" определен как включающий ароматический или неароматический циклоалкильный или циклоалкенильный фрагмент, определенные выше, содержащий по меньшей мере один атом O, S и/или N, прерываемый карбоциклической кольцевой структурой, и, необязательно, один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть заменен карбонилем.

Неограничивающие примеры ароматических гетероциклических соединений представляют собой пиразолил, фурил, имидазолил, триазолил, оксазолил, пиридинил, пирролил, тиенил, изотиазолил, бензимидазолил, тетразолил, изооксазолил, оксазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, оксадиазол, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, изоиндолил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, хиназолинил, хинолизинил, нафтиридинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, индолил, индолизинил, пуридил, карбазолил, тиено(2,3-b)фуранил, тиантренил, бензотиазолил, бензоксазолил, циннолинил, хиноксалинил, фенотиазинил, изохроманил и ксантенил, необязательно замещенные 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, тиола, amino, нитро, циано, азидо, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкилтио, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, формула или сложного эфира. Более предпочтительные ароматические гетероциклические соединения представляют собой пиразолил, фурил, имидазолил, триазолил, оксазолил и пиридинил.

Неограничивающие примеры неароматических гетероциклических соединений представляют собой тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, тиазолидинил, индолинил, тетрагидробензазоцинил, дигидроизохроменил, тетрагидропиранил, оксооктагидрохинолинил, диоксоланил, 1-оксаспиро(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, 8-тиабицикло[3.2.1]циклооктанил, 1,4-дителипанил, тетрагидро-2H-тиопиранил, азепанил и азоканил, необязательно замещенные 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, тиола, amino, нитро, циано, азидо, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкилтио, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, формула или сложного эфира. Более предпочтительно неароматические гетероциклические соединения представляют собой тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, тиазолидинил, индолинил, тетрагидро-1-бензазоцин-1(2H)-ил, 3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил, тетрагидропиранил, оксооктагидрохинолинил и диоксоланил. Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические спирогруппы, в которых любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арильного кольца, циклоалкильного кольца, циклоалкенильного кольца или другого моноциклического гетероциклического кольца, или где моноциклическая гетероциклическая группа соединена мостиковой связью посредством алкиленовой группы, такие как хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил и 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

Используемый в настоящем документе термин "пиридинилалкил" представляет собой группу формулы -R<sup>h</sup>-пиридинил, в которой R<sup>h</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкилен.

Используемый в настоящем документе термин "азидо" представляет собой группу формулы -N<sub>3</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "циано" представляет собой группу формулы -CN.

Как правило, R<sup>2</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил.

Предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой водород, метил или этил. Более предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой водород или метил.

Как правило, R<sup>3</sup> представляет собой водород; C<sub>1-6</sub>алкил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, алкокси, алкоксикарбонила или алкиламино; C<sub>5-7</sub>циклоалкил; (гидроксиметил)циклогексенил; фенил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, гидрокси, метокси, нитро, метилсульфонила, трифторметилтио или пиридинилалкила; пиридинил, незамещенный или замещенный метокси; триазолил; C<sub>1-4</sub>алкокси; или группу формулы -W-R<sup>8</sup>, где

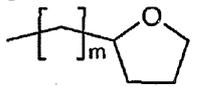
как правило, W представляет собой C<sub>1-4</sub>алкилен, незамещенный или замещенный галогеном, гидрокси, C<sub>1-4</sub>алкилом или алкокси; -NH-; или -NHC(=O)-; и

R<sup>8</sup> представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, гидрокси, метокси, нитро, метилсульфонила или трифторметилтио; фурил, незамещенный или замещенный метилом; пиразолил; пиридинил; морфолинил; тетрагидробензазоцинил; пипе-

ридирил, незамещенный или замещенный метилом; дигидроизохроменил или дигидроимидазолил.

Предпочтительно  $R^3$  представляет собой водород, *n*-бутил, циклогептил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил, 3-(диметиламино)пропил, 6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил, 3-гидроксифенил, 3-фторфенил, 3-(2-пиридин-2-илэтил)фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, бензил, 4-гидрокси-3-метоксибензил, 4-метилсульфонилбензил, 2-нитробензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2-[(трифторметил)тио]бензил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-(3,4-диметоксифенил)этил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, (4-бромфенил)амино, пиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 4*H*-1,2,4-триазол-3-ил, пиридин-4-илметил, (5-метил-2-фурил)метил, 3-(1*H*-пиразол-1-ил)пропил, 2-морфолин-4-илэтил, 2-((3,4,5,6-тетрагидро-1-бензазоцин-1(2*H*)-ил)пропил, 2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил, 3,4-дигидро-1*H*-изохромен-1-илметил, метокси, (4-пиридирилкарбонил)амино или 4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-иламино. Более предпочтительно  $R^3$  представляет собой водород.

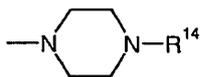
Как правило,  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или группу формулы



в которой *m* равно 1-4.

Предпочтительно  $R^{3a}$  представляет собой водород, метил или тетрагидрофуран-2-илметил. Более предпочтительно  $R^{3a}$  представляет собой водород.

Согласно другому варианту осуществления  $NR^3R^{3a}$  представляет собой пиперидинил, незамещенный или замещенный гидроксидом; тиоморфолинил; тиазолидинил, незамещенный или замещенный  $C_{1-4}$ алкоксикарбонилем; 2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил; 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил; 4-оксооктагидро-1(2*H*)-хинолинил; или группу формулы



в которой  $R^{14}$  представляет собой пиридинил; фенил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксидом,  $C_{1-4}$ алкилом; или группу формулы  $-V-R^{15}$ , где *V* представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкилен, и  $R^{15}$  представляет собой фенил или морфолинил.

В предпочтительном варианте осуществления  $NR^3R^{3a}$  представляет собой 4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил, 4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил, 4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил, 4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил, 4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил, 3-гидроксипиперидин-1-ил, тиоморфолин-4-ил, 4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин-3-ил, 2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил или 4-оксооктагидро-1(2*H*)-хинолинил.

Как правило,  $R^5$  представляет собой водород, нитро, галоген,  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, или  $C_{1-4}$ алкокси, незамещенный или замещенный галогеном.

Предпочтительно  $R^5$  представляет собой водород, метил, этил, трифторметил, трифторметокси, *n*-пропил, изопропил, нитро или галоген. Более предпочтительно  $R^5$  представляет собой галоген или трифторметил.

Как правило,  $R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или галоген.

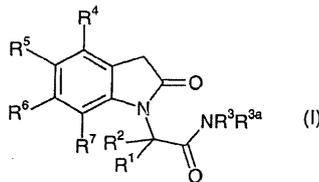
Предпочтительно  $R^6$  представляет собой водород, метил или Cl. Более предпочтительно  $R^6$  представляет собой водород.

Как правило,  $R^7$  представляет собой водород, метил или галоген.

Предпочтительно  $R^7$  представляет собой водород, метил, Br, F или Cl. Более предпочтительно  $R^7$  представляет собой водород, Br или F.

Сочетания одной или нескольких указанных предпочтительных групп соединений являются особенно предпочтительными.

В предпочтительном варианте осуществления соединение характеризуется формулой I, или его фармацевтически приемлемой солью или его стереоизомерной формой



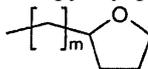
где  $R^1$  представляет собой водород,

$R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил,

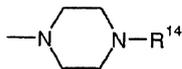
$R^3$  представляет собой водород;  $C_{1-6}$ алкил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из галогена, гидроксидом, алкокси, алкоксикарбонила или алкиламино;  $C_{5-7}$ циклоалкил; (гидроксиметил)циклогексенил; фенил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из

галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, гидроксид, метокси, нитро, метилсульфонил, трифторметилтио или пиридинилалкила; пиридинил, незамещенный или замещенный метокси; тиазолил, C<sub>1-4</sub>алкокси; или группу формулы -W-R<sup>8</sup>,

R<sup>3a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или группу формулы



или NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup> представляет собой пиперидинил, незамещенный или замещенный гидроксид; тиоморфолинил; тиазолидинил, незамещенный или замещенный C<sub>1-4</sub>алкоксикарбонил; 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил; 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил-; 4-оксооктагидро-1(2H)-хинолинил; или группу формулы



R<sup>4</sup> представляет собой водород,

R<sup>5</sup> представляет собой водород; нитро; галоген; C<sub>1-4</sub>алкил, незамещенный или замещенный галогеном; или C<sub>1-4</sub>алкокси, незамещенный или замещенный галогеном,

R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>аллил или галоген,

R<sup>7</sup> представляет собой водород, метил или галоген,

W представляет собой C<sub>1-4</sub>алкилен, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксид, C<sub>1-4</sub>алкилом или алкокси; -NH-; или -NHC(=O)-,

R<sup>8</sup> представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, гидроксид, метокси, нитро, метилсульфонил или трифторметилтио; фурил, незамещенный или замещенный метилом; пиазолил; пиридинил; морфолинил; тетрагидробензазоцинил; пиперидинил, незамещенный или замещенный метилом; дигидроизохроменил или дигидроимидазолил,

R<sup>14</sup> представляет собой пиридинил; фенил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксид, C<sub>1-4</sub>алкилом; или группу формулы -V-R<sup>15</sup>,

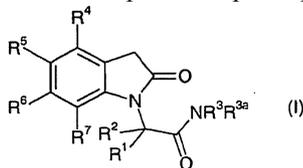
V представляет собой незамещенный C<sub>1-4</sub>алкилен,

R<sup>15</sup> представляет собой фенил или морфолинил,

m равно 1-4,

и по меньшей мере один из R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> или R<sup>7</sup> отличен от водорода, если R<sup>2</sup> представляет собой водород, R<sup>3</sup> представляет собой H или 2,6-диизопропилфенил, и R<sup>3a</sup> представляет собой H.

В более предпочтительном варианте осуществления соединение характеризуется формулой I или его фармацевтически приемлемой солью или его стереоизомерной формой



где

R<sup>1</sup> представляет собой водород,

R<sup>2</sup> представляет собой водород, метил или этил,

R<sup>3</sup> представляет собой водород, n-бутил, циклогептил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил, 3-(диметиламино)пропил, 6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил, 3-гидроксифенил, 3-фторфенил, 3-(2-пиридин-2-илэтил)фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, бензил, 4-гидрокси-3-метоксибензил, 4-метилсульфонилбензил, 2-нитробензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2-[(трифторметил)тио]бензил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-(3,4-диметоксифенил)этил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, (4-бромфенил)амино, пиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, пиридин-4-илметил, (5-метил-2-фурил)метил, 3-(1H-пиазол-1-ил)пропил, 2-морфолин-4-илэтил, 2-((3,4,5,6-тетрагидро-1-бензазоцин-1(2H)-ил)пропил, 2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил, 3,4-дигидро-1H-изохромен-1-илметил, метокси, (4-пиридинилкарбонил)амино или 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино, R<sup>3a</sup> представляет собой водород, метил или тетрагидрофуран-2-илметил или NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup> 4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил, 4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил, 4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил, 4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил, 4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил, 3-гидроксипиперидин-1-ил, тиоморфолин-4-ил, 4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин-3-ил, 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил или 4-оксооктагидро-1(2H)-хинолинил,

R<sup>4</sup> представляет собой водород,

R<sup>5</sup> представляет собой водород, метил, этил, трифторметил, трифторметокси, n-пропил, изопропил, нитро или галоген,

R<sup>6</sup> представляет собой водород, метил или Cl,

R<sup>7</sup> представляет собой водород, метил, Br, F или Cl,

и по меньшей мере один из  $R^5$ ,  $R^6$  или  $R^7$  отличен от водорода, если  $R^2$  представляет собой водород,  $R^3$  представляет собой Н или 2,6-дизопропилфенил, и  $R^{3a}$  представляет собой Н.

Более предпочтительно  $R^2$  представляет собой водород или метил,  $R^3$  представляет собой водород,  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $R^5$  представляет собой галоген или трифторметил,  $R^6$  представляет собой водород и  $R^7$  представляет собой водород, Вг или F.

Во всех вышеупомянутых вариантах, если  $R^2$  представляет собой  $C_{1-20}$ алкил, то атом углерода, к которому присоединен  $R^2$ , предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из:

2-(5-йод-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5,7-дибром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-нитро-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; 2-[2-оксо-5-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил]ацетамида; 2-(5-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(2-оксо-5-пропил-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-[2-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил]ацетамида; 2-(5,6-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(7-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)бутанамида; (+)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)бутанамида; (-)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)бутанамида; 2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; (+)-2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; (-)-2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; 2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; (-)-2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; (+)-2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)пропанамида; 2-(5-хлор-7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-гидроксифенил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-фторфенил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[3-(2-пиридин-2-илэтил)фенилацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамида; 5-хлор-1-[2-оксо-2-(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 5-хлор-1-{2-[4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(4-гидрокси-3-метоксибензил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамида; 5-хлор-1-[2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N'-изоникотиноил-ацетогидразида; 5-хлор-1-(2-оксо-2-тиоморфолин-4-илэтил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[4(метилсульфонил)бензил]ацетамида; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетил]октагидрохинолин-4(1Н)-она; N'-(4-бромфенил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетогидразида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида; N-бутил-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[3-(диметиламино)пропил]ацетамида; 5-хлор-1-{2-оксо-2[4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил]этил}-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; этил{[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетил]амино}ацетата; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-этоксипропил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(2-фторэтил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3,4-диметилфенил)ацетамида; N-(4-третбутилфенил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[1-(гидроксиметил)пропил]ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-yl)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамида; 5-хлор-1-{2-[4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(пиридин-4-илметил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[(5-метил-2-фурил)метил]ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[3-(1Н-пиразол-1-ил)пропил]ацетамида; метил-3-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)ацетил]-1,3-тиазолидин-4-карбоксилата; 5-хлор-1-[2-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N'-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)ацетогидразида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[2-(2-хлорфенил)этил]ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(2-морфолин-4-илэтил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[2-(3,4,5,6-тетрагидро-1-бензоцин-1(2Н)-ил)пропил]ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-

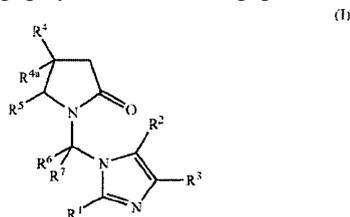
ил)-N-[2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил]ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(2-нитробензил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-(3,4-дигидро-1H-изохромен-1-илинэтил)ацетамида; N-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамида; N-бензил-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-метилацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-{2-[(трифторметил)тио]бензил}ацетамида; 5-хлор-1-[2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-она; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-циклогептилацетамида; 5-хлор-1-{2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-дигидро-2H-индол-2-она и 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-пиридин-3-илацетамида.

В некоторых вариантах осуществления соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из 2-(5-йод-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамида; 2-(5,7-дибром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамида; (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамида; 2-[2-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]ацетамида и 2-(5-хлор-7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамида.

Согласно другому варианту осуществления соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетамида и (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)пропанамида.

iv) Патент США № 7244747:

Соединение, характеризующееся формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль

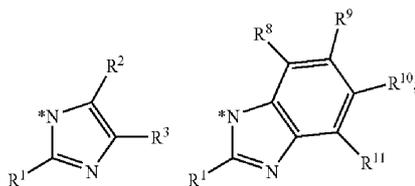


где R<sup>1</sup> представляет собой водород, C<sub>1-20</sub>алкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, галоген, гидрокси, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, гуанидин, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, арил или гетероцикл;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1-20</sub>алкил, алкокси, amino, галоген, гидрокси, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат, или арил;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1-20</sub>алкил, алкокси, amino, галоген, гидрокси, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат, или арил;

или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1H-бензимидазольный цикл

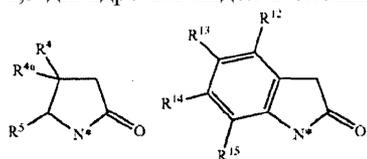


R<sup>4</sup> представляет собой водород, C<sub>1-20</sub>алкил, C<sub>2-12</sub>алкенил, C<sub>2-12</sub>алкинил, арил, азидо, алкоксикарбониламино, арилсульфонилокси или гетероцикл;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород или C<sub>1-20</sub>алкил;

или R<sup>4</sup> и R<sup>4a</sup> могут образовывать вместе C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>5</sup> представляет собой водород; или R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>5</sup> могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл



R<sup>6</sup> представляет собой водород или C<sub>1-20</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой водород;

или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> связаны вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

R<sup>8</sup> представляет собой водород, галоген, нитро, циано, C<sub>1-20</sub>алкил или алкокси;

R<sup>9</sup> представляет собой водород, C<sub>1-20</sub>алкил, галоген, гидрокси, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил или арилсульфинил;

R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-20</sub>алкил, галоген, гидрокси, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил,

алкилсульфинил или арилсульфинил;

$R^{11}$  представляет собой водород, галоген, нитро, циано,  $C_{1-20}$ алкил или алкокси;

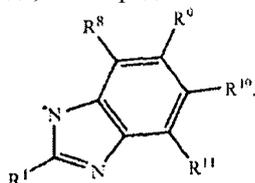
$R^{12}$  представляет собой водород или галоген;

$R^{13}$  представляет собой водород, нитро, галоген, гетероцикл, amino, арил,  $C_{1-20}$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, или алкокси, незамещенный или замещенный галогеном;

$R^{14}$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или галоген;

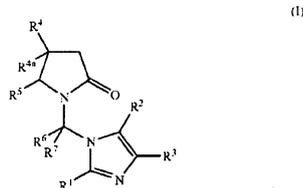
$R^{15}$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или галоген;

при условии, что  $R^4$  отличен от водорода, если представляет собой группу формулы



Звездочка \* указывает точку присоединения заместителей.

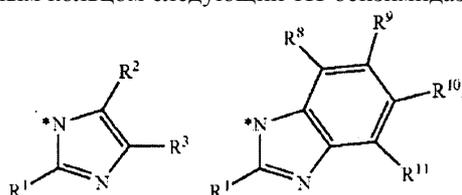
В предпочтительном варианте осуществления соединения характеризуются формулой I, их таутомерами, геометрическими изомерами (включая цис- и транс-, Z и E изомеры), энантиомерами, диастереоизомерами и их смесями (включая все возможные смеси стереоизомеров), или их фармацевтически приемлемыми солями



где  $R^1$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, галоген, гидроксильный, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, гуанидин, алкилтио, алкилсульфонил, алкилсульфинил, арил или гетероцикл;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил, галоген, циано, сложный эфир, карбамат или амидо;

$R^3$  представляет собой водород, циано,  $C_{1-20}$ алкил, галоген или сложный эфир; или  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1H-бензимидазольный цикл

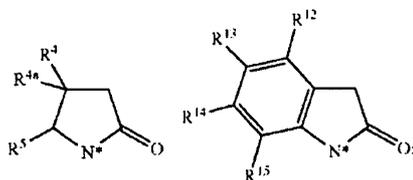


$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{2-12}$ алкенил или арил;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой водород;

или  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл



$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-20}$ алкил;

$R^7$  представляет собой водород; или  $R^6$  и  $R^7$  связаны вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^8$  представляет собой водород;

$R^9$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил, галоген или алкокси;

$R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил, галоген или циано;

$R^{11}$  представляет собой водород;

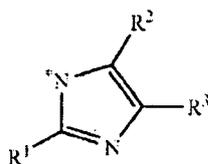
$R^{12}$  представляет собой водород или галоген;

$R^{13}$  представляет собой водород, галоген, гетероцикл или  $C_{1-20}$ алкил;

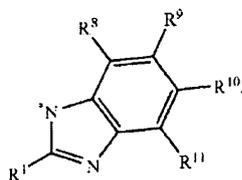
$R^{14}$  представляет собой водород;

$R^{15}$  представляет собой водород;

при условии, что  $R^4$  отличен от водорода, если



представляет собой группу формулы



Используемый в настоящем документе термин "алкил" представляет собой насыщенные, одновалентные углеводородные радикалы, содержащие прямые (неразветвленные) или разветвленные или циклические фрагменты или их сочетания и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, более предпочтительно алкильные группы, содержащие 1-3 атома углерода. Алкильные фрагменты необязательно могут быть замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, азидо, арилокси, алкокси, алкилтио, алканоиламино, арилкарбониламино, аминокарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила или арила. В этом случае алкильные группы обычно представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1-этилпропил, н-гептил, 2,4,4-триметилпентил, н-децил, хлорметил, трифторметил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил, (4-хлорфенокси)метил, бензил, 2-фенилэтил или 2-(метилтио)этил.

Предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1-этилпропил, 2, 4,4-триметилпентил, хлорметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил или 2-(метилтио)этил. Более предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, азидометил или трифторметил. Наиболее предпочтительные алкильные группы представляют собой метил или н-пропил.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" представляет собой одновалентную группу с 3-8 атомами углерода, обычно 3-6 атомами углерода, полученный из насыщенного циклического углеводорода, который может быть замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранными из групп, как описано выше для алкильных групп. Предпочтительные циклоалкильные группы представляют собой циклопропил и циклогексил.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" представляет собой неразветвленные, разветвленные или циклические ненасыщенные углеводородные радикалы или их сочетания, содержащие по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, и содержащие 2-12 атомов углерода, предпочтительно обычно 2-4 атома углерода. Алкенильные группы необязательно замещены любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Обычно алкенильная группа представляет собой этенил (винил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена. В настоящем случае предпочтительные алкенильные группы представляют собой 2,2-дифторвинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" представляет собой неразветвленные, разветвленные или циклические углеводородные радикалы или их сочетания, содержащие по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, содержащие 2-12 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атома углерода, и необязательно замещенные любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительно, алкинильная группа представляет собой галогеналкинильную группу (галоалкинильную группу).

Группы, содержащие такие префиксы, как "втор", "изо", "трет" и т.п. (например, "изопропил", "втор-бутил"), представляют собой разветвленные производные.

Используемый в настоящем документе термин "арил" определен как фенил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, алкокси, алкилтио, C<sub>1-3</sub>алкила или азидо, предпочтительно галогена или азидо. В этом случае алкильные группы обычно представляют собой фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил. Предпочтительно арильные группы представляют собой фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительно арильные

группы представляют собой фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" определен как включающий ароматический или неароматический циклоалкильный фрагмент, определенный выше и содержащий по меньшей мере один атом O, S и/или N, прерывающий карбоциклическую кольцевую структуру. Фрагменты гетероциклического кольца могут быть необязательно замещены алкильными группами или атомами галогена, и, необязательно, один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть заменен карбонилем. Обычно, гетероциклические соединения представляют собой 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-тетрагидрофуранил, 1Н-пиррол-2-ил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-2-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил, 5-хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 3,5-диметил-4-изотиазил, 1Н-имидазол-2-ил, 1-метил-1Н-имидазол-2-ил, 4-метил-1Н-имидазол-5-ил или 2-метил-1,3-тиазол-4-ил. Предпочтительные гетероциклические соединения представляют собой 1Н-имидазол-2-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиррол-2-ил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" включает атом хлора, брома, фтора, йода. Обычно, галогены представляют собой хлор, бром и фтор. Предпочтительные галогены представляют собой фтор, бром и хлор.

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" представляет собой группу формулы -ОН.

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" представляет собой группу формулы -OR<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Предпочтительная алкоксигруппа представляет собой метокси.

Используемый в настоящем документе термин "арилокси" представляет собой группу формулы -OR<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой арильную группу, определенную выше. Предпочтительной арилоксигруппой является фенокси.

Используемый в настоящем документе термин "сложный эфир" представляет собой группу формулы -COOR<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой алкильную группу или арильную группу, определенную выше. Предпочтительной сложноэфирной группой является метоксикарбонил.

Используемый в настоящем документе термин "амидо" представляет собой группу формулы -CONH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "амино" представляет собой группу формулы -NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "аминопроизводное" представляет собой алкиламино или ариламиногруппу, где значения терминов "алкил" и "арил" определены выше.

Используемый в настоящем документе термин "циано" представляет собой группу формулы -CN.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" представляет собой группу формулы -NO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "азидо" представляет собой группу формулы -N<sub>3</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "гуанидин" представляет собой группу формулы -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "алкилтио" представляет собой группу формулы -SR<sup>d</sup>, где R<sup>d</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Предпочтительной алкилтиогруппой является метилтио.

Используемый в настоящем документе термин "алкилсульфонил" представляет собой группу формулы -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, где R<sup>e</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Предпочтительной алкилсульфонильной группой является метилсульфонил.

Используемый в настоящем документе термин "алкилсульфинил" представляет собой группу формулы -S(=O)R<sup>f</sup>, где R<sup>f</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Предпочтительной алкилсульфонильной группой является метилсульфинил.

Используемый в настоящем документе термин "арилтио" представляет собой группу формулы -SR<sup>g</sup>, где R<sup>g</sup> представляет собой арильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "арилсульфонил" представляет собой группу формулы -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> представляет собой арильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "арилсульфинил" представляет собой группу формулы -S(=O)R<sup>i</sup>, где R<sup>i</sup> представляет собой арильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "карбамат" представляет собой группу формулы -N(H)C(O)OR<sup>j</sup>, где R<sup>j</sup> представляет собой алкил или арил, определенные выше. Обычно карбаматные группы представляют собой (пропоксикарбонил)амино или (бензилоксикарбонил)амино. Предпочтительная карбаматная группа представляет собой (бензилоксикарбонил)амино.

Используемый в настоящем документе термин "алканоиламино" представляет собой группу формулы -NHC(=O)R<sup>k</sup>, где R<sup>k</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "(арилкарбонил)амино" представляет собой группу формулы -NHC(=O)R<sup>m</sup>, где R<sup>m</sup> представляет собой арильную группу, определенную выше. Предпочтительным (арилкарбонил)амино является бензоиламино.

Обычно  $R^1$  представляет собой водород;  $C_{1-10}$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксильной группой, циано, метилтио, фенилом или 4-хлорфенокси; гидроксильной группой;  $C_{3-6}$ циклоалкил; галоген; сложный эфир; амидо; нитро; циано; amino; фенил; алкилтио; алкилсульфонил; алкилсульфинил; гетероцикл, незамещенный или замещенный алкильными группами; или гуанидин. Предпочтительно  $R^1$  представляет собой водород; метил; этил; изопропил; н-пропил; циклопропил; н-бутил; изобутил; трет-бутил; 1-этилпропил; 2,4,4-триметилпентил; гидроксиметил; хлорметил; трифторметил; 2,2,2-трифторэтил; цианометил; 2-(метилтио)этил; хлор; бром; нитро; циано; amino; аминокарбонил; метоксикарбонил; метилтио; метилсульфинил; метилсульфонил; фенил; 2-фурил; 3-фурил; 1Н-пиррол-2-ил; 1-метил-1Н-пиррол-2-ил; 2-тиенил; 1Н-пиразол-3-ил; 1,2,3-тиадиазол-4-ил или 1Н-имидазол-2-ил. Более предпочтительно  $R^1$  представляет собой водород; метил; этил; изопропил; н-пропил; н-бутил; метилтио; нитро; циано; amino; хлор или 1Н-пиррол-2-ил. Наиболее предпочтительно  $R^1$  представляет собой водород; метил; метилтио; нитро; циано; amino или хлор.

Обычно  $R^2$  представляет собой водород;  $C_{1-10}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксильной группой, алканоиламино или бензоиламино; галоген; сложный эфир; циано; алкилкарбамат; [(N-метокси-N-метил)амино]карбонил. Предпочтительно  $R^2$  представляет собой водород; метил; гидроксиметил; (ацетиламино)метил; (пропиониламино)метил; (бензоиламино)метил; [(бензилокси)карбонил]амино; хлор или циано. Более предпочтительно  $R^2$  представляет собой водород; хлор или циано.

Обычно  $R^3$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксильной группой; галоген; сложный эфир или циано. Предпочтительно  $R^3$  представляет собой водород; гидроксиметил; хлор; циано. Более предпочтительно  $R^3$  представляет собой водород или циано. Наиболее предпочтительно  $R^3$  представляет собой водород.

Обычно  $R^4$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный или замещенный атомами галогена;  $C_{2-4}$ алкенил, замещенный атомами галогена; или фенильную группу, незамещенную или замещенную азидо или/и атомами галогена. Предпочтительно  $R^4$  представляет собой водород; н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 4-хлорфенил; 4-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 3,4-дифторфенил; 3-хлор-4-фторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил; 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил. Более предпочтительно  $R^4$  представляет собой водород; н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 4-хлорфенил; 4-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 3,4-дифторфенил; 3-хлор-4-фторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительно  $R^4$  представляет собой н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

Обычно  $R^{4a}$  представляет собой водород.

Обычно  $R^5$  представляет собой водород.

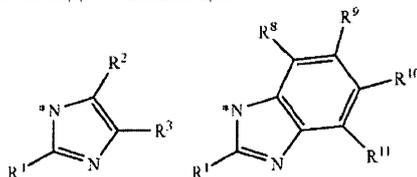
Обычно  $R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-10}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксильной группой или азидо.

Предпочтительно  $R^6$  представляет собой водород или азидометил. Более предпочтительно  $R^6$  представляет собой водород.

Обычно  $R^7$  представляет собой водород.

В других предпочтительных вариантах осуществления  $R^6$  и  $R^7$  связаны с образованием циклопропила.

В других предпочтительных вариантах осуществления,  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



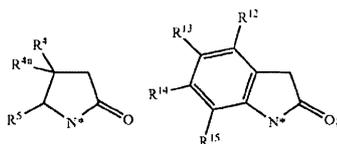
Обычно  $R^8$  представляет собой водород.

Обычно  $R^9$  представляет собой водород; галоген;  $C_{1-3}$ алкил или алкокси. Предпочтительно  $R^9$  представляет собой водород; метил; хлор или метокси. Более предпочтительно  $R^9$  представляет собой водород.

Обычно  $R^{10}$  представляет собой водород; галоген; циано;  $C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный атомами галогена; или алкокси. Предпочтительно  $R^{10}$  представляет собой метил; водород; трифторметил; фтор; циано или метокси. Более предпочтительно  $R^{10}$  представляет собой водород; трифторметил; фтор или циано.

Обычно  $R^{11}$  представляет собой водород.

В других предпочтительных вариантах осуществления  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оний цикл



Обычно R<sup>12</sup> представляет собой водород или галоген. Предпочтительно R<sup>12</sup> представляет собой водород; хлор или фтор. Более предпочтительно R<sup>12</sup> представляет собой водород.

Обычно R<sup>13</sup> представляет собой водород; C<sub>1-3</sub>-алкил; галоген или тиазолил, незамещенный или замещенный алкильными группами, такой как метилтиазолил. Предпочтительно R<sup>13</sup> представляет собой водород; хлор; бром или метил. Наиболее предпочтительно R<sup>13</sup> представляет собой хлор; бром или метил.

Обычно R<sup>14</sup> представляет собой водород.

Обычно R<sup>15</sup> представляет собой водород.

Сочетания одной или нескольких из указанных предпочтительных групп соединений являются особенно предпочтительными.

Как правило, в число вариантов осуществления соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей входят соединения, в которых

R<sup>1</sup> выбирают из водорода; C<sub>1-10</sub>-алкила, незамещенного или замещенного галогеном, гидрокси, циано, метилтио, фенилом или 4-хлорфенокси; C<sub>3-6</sub>-циклоалкила; галогена; сложного эфира; амидо; нитро; циано; амина; фенила; алкилтио; алкилсульфонил; алкилсульфинил; гетероцикла, незамещенного или замещенного алкильной группой; или гуанидина;

R<sup>2</sup> выбирают из водорода; C<sub>1-4</sub>-алкила, незамещенного или замещенного гидрокси, алканоиламино или бензоиламино; галогена; сложного эфира; циано; алкилкарбамата или [(N-метокси-N-метил)амино]карбонил;

R<sup>3</sup> выбирают из водорода; C<sub>1-4</sub>-алкила, незамещенного или замещенного гидрокси; галогена; сложного эфира или циано;

R<sup>4</sup> выбирают из водорода; C<sub>1-4</sub>-алкила, незамещенного или замещенного атомами галогена; C<sub>2-4</sub>-алкенила, замещенного атомами галогена, или фенильной группы, незамещенной или замещенной азидо или/и атомами галогена;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород;

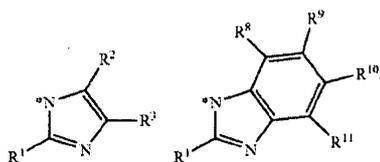
R<sup>5</sup> представляет собой водород;

R<sup>6</sup> выбирают из водорода или C<sub>1-10</sub>-алкила, незамещенного или замещенного гидрокси или азидо;

R<sup>7</sup> представляет собой водород;

или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> могут быть соединены с образованием циклопропила;

или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1H-бензимидазольный цикл



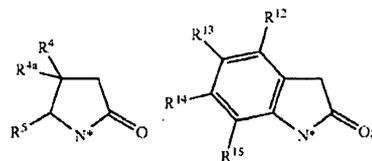
R<sup>8</sup> представляет собой водород;

R<sup>9</sup> выбирают из водорода; галогена; C<sub>1-3</sub>-алкила; алкокси;

R<sup>10</sup> выбирают из водорода; галогена; циано или C<sub>1-3</sub>-алкила, незамещенного или замещенного атомами галогена; или алкокси;

R<sup>11</sup> представляет собой водород;

или R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>5</sup> могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл



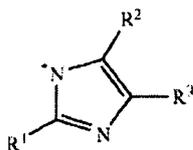
R<sup>12</sup> выбирают из водорода или галогена;

R<sup>13</sup> выбирают из водорода; C<sub>1-3</sub>-алкила; галогена; тиазолила, незамещенного или замещенного алкильными группами, такого как метилтиазолил;

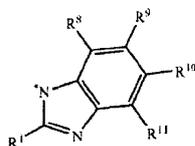
R<sup>14</sup> представляет собой водород;

R<sup>15</sup> представляет собой водород;

при условии, что R<sup>4</sup> отличен от водорода, если



представляет собой группу формулы

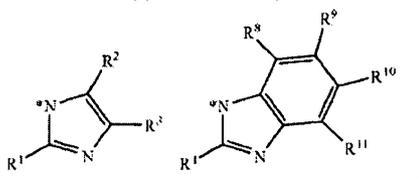


Согласно предпочтительному варианту осуществления соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли, представляют собой соединения, в которых

$R^1$  выбирают из водорода; метила; этила; изопропила; н-пропила; циклопропила; н-бутила; изобутила; трет-бутила; 1-этилпропила; 2,4,4-триметилпентила; трифторметила; 2,2,2-трифторэтила; гидроксиметила; хлорметила; цианометила; 2-(метилтио)этила; хлора; брома; нитро; циано; amino; аминокарбонила; метоксикарбонила; метилтио; метилсульфинила; метилсульфонила; фенила; 2-фурила; 3-фурила; 1Н-пиррол-2-ила; 1-метил-1Н-пиррол-2-ила; 2-тиенила; 1Н-пиразол-3-ила; 1,2,3-тиадиазол-4-ила; или 1Н-имидазол-2-ила;

$R^2$  выбирают из водорода; метила; гидроксиметила; (ацетиламино)метила; (пропиониламино)метила; (бензоиламино)метила; (бензилоксикарбонил)амин; хлора или циано;

$R^3$  выбирают из водорода; гидроксиметила; хлора; циано; или  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



$R^8$  представляет собой водород;

$R^9$  выбирают из водорода; метила; хлора; метокси;

$R^{10}$  выбирают из метила; водорода; трифторметила; фтора; циано или метокси;

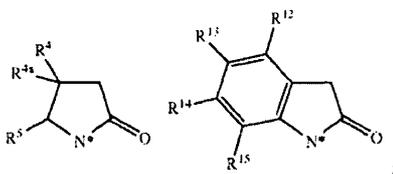
$R^{11}$  представляет собой водород;

$R^4$  выбирают из водорода; н-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 4-хлорфенила; 4-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 3,4-дифторфенила; 3-хлор-4-фторфенила; 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила; 3-азидо-2,4-дифторфенила или 3-азидо-2,4,6-трифторфенила;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой водород;

или  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



$R^{12}$  выбирают из водорода; хлора; фтора;

$R^{13}$  выбирают из водорода; хлора; брома; метила;

$R^{14}$  представляет собой водород;

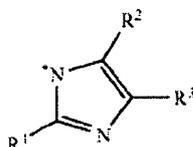
$R^{15}$  представляет собой водород;

$R^6$  выбирают из водорода; азидометила;

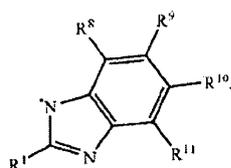
$R^7$  представляет собой водород;

или  $R^6$  и  $R^7$  связаны с образованием циклопропила;

при условии, что  $R^4$  отличен от водорода, если



представляет собой группу формулы



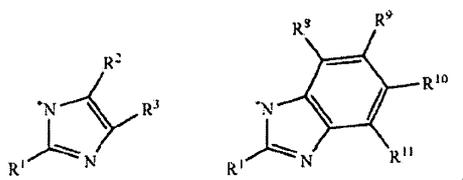
Согласно более предпочтительному варианту осуществления, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединения, в которых

$R^1$  выбирают из водорода; метила; этила; изопропила; н-пропила; н-бутила; метилтио; нитро; циано; amino; хлора или 1Н-пиррол-2-ила;

$R^2$  выбирают из водорода; хлора; циано;

$R^3$  выбирают из водорода; циано;

или  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



$R^8$  представляет собой водород;

$R^9$  представляет собой водород;

$R^{10}$  выбирают из водорода; трифторметила; фтора; циано;

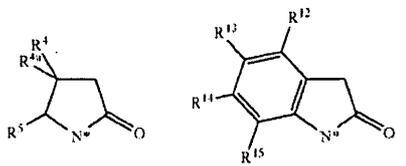
$R^{11}$  представляет собой водород;

$R^4$  выбирают из водорода; н-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 4-хлорфенила; 4-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 3,4-дифторфенила; 3-хлор-4-фторфенила; 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила или 3-азидо-2,4-дифторфенила;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой водород;

или  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



где

$R^{12}$  представляет собой водород;

$R^{13}$  выбирают из метила; хлора; брома;

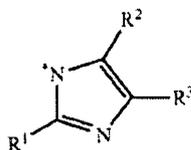
$R^{14}$  представляет собой водород;

$R^{15}$  представляет собой водород;

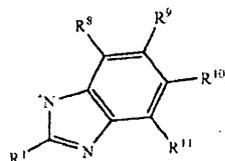
$R^6$  представляет собой водород;

$R^7$  представляет собой водород;

при условии, что  $R^4$  отличен от водорода, если



представляет собой группу формулы



Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединения, в которых

$R^1$  выбирают из водорода; метил; метилтио; нитро; циано; amino; хлора;

$R^2$  выбирают из водорода; хлора; циано;

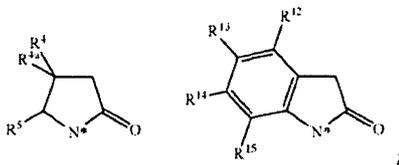
R<sup>3</sup> представляет собой водород;

R<sup>4</sup> выбирают из н-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила; 3-азидо-2,4-дифторфенила;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород;

R<sup>5</sup> представляет собой водород;

или R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>5</sup> могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



R<sup>12</sup> представляет собой водород;

R<sup>13</sup> выбирают из хлора; брома; метила;

R<sup>14</sup> представляет собой водород;

R<sup>15</sup> представляет собой водород;

R<sup>6</sup> представляет собой водород;

R<sup>7</sup> представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из 1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; 4-(3-азидо-2,4,6-трифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-[(2-этил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-фенил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 4-пропил-1-[(2-пропил-1Н-имидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-она; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-[[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[[2-(метилсульфинил)-1Н-имидазол-1-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-трет-бутил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[1-(1Н-имидазол-1-ил)циклопропил]пирролидин-2-она; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-она; 1-[[2-(метилсульфонил)-1Н-имидазол-1-ил]метил]пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-имидазол-2-карбоксамид, 4-(4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(4-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[[2-(гидроксиметил)-1Н-имидазол-1-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она; метил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-имидазол-2-карбоксилата; 1-[(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-2-карбонитрила; 1-[(2-амино-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2,4-дихлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; 1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; 1-[[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила; (-)-1-[[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила; (+)-1-[[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила; (-)-1-[[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; (+)-1-[[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)-1-пирролидинил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; (-)-1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; (+)-1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; (+)-1-[[2-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; (-)-1-[[2-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; (-)-1-[[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; (-)-1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила; 1-[[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-

ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрила; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрила; 1-[(5-метил-2-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(5-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-этил-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2,5-диметил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[2-азидо-1-(1H-имидазол-1-ил)этил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[(2-бром-4,5-дихлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрила; 1-{[5-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[4-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; бензил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-5-илкарбамата; N-[(1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-ил)метил]ацетамида; N-[(1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-ил)метил]бензамида; N-[(1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-ил)метил]пропанамида; 1-(1H-бензимидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 4-пропил-1-[(2-пропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-она; 1-[(2-изопропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 4-пропил-1-{[2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-она; 1-{[2-(метилтио)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-амино-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[2-(хлорметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил}ацетонитрила; 1-[(5-метокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(5-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[2-изопропил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(6-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-пропил-1H-бензимидазол-5-карбонитрила; 1-{[2-этил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 4-пропил-1-{[2-(1H-пиррол-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-она; 1-[(5-фтор-2-пропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[6-метил-2-(1H-пиррол-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(6-метокси-2-пропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 2-бутил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-5-карбонитрила; 1-{[2-[2-(метилтио)этил]-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(5-фтор-2-изобутил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[5-фтор-2-(2,4,4-триметилпентил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 2-циклопропил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-бензимидазол-5-карбонитрила; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-(1H-пиразол-3-ил)-1H-бензимидазол-5-карбонитрила; 1-[(2-циклопропил-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(5-фтор-2-изопропил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[2-(3-фурил)-6-метокси-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-циклопропил-6-метокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-изопропил-6-метокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбонитрила; 1-{[2-(1H-имидазол-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[2-(1-этилпропил)-6-метокси-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[6-метокси-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[2-(2-фурил)-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 4-пропил-1-{[2-тиен-2-ил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-она; 1-{[2-(3-фурил)-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 1-{[2-циклопропил-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она; 4-пропил-1-{[2-(1H-пиррол-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она; 5-бром-1-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она; 5-хлор-1-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она; 4-фтор-1-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она; 4-хлор-1-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2H-индол-2-она; 1-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-1H-имидазол-5-карбонитрила и 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-1H-имидазол-5-карбонитрила.

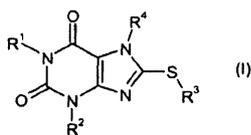
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из 1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она, 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-[(2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-

пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 4-пропил-1-[(2-пропил-1Н-имидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-она; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-[[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-она; 4-(4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(4-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-2-карбонитрила; 1-[(2-амино-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; 1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; (+)-1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-4-карбонитрила; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[2-азидо-1-(1Н-имидазол-1-ил)этил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; (+)-1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-пропил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрила; 1-[[2-этил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 4-пропил-1-[[2-(1Н-пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил]пирролидин-2-она; 1-[(5-фтор-2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 2-бутил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-5-карбонитрила; 1-[(5-фтор-2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-[[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-2-карбонитрила; 1-[(2-амино-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; 1-[(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-она; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-она; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она; (+)-1-[[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрила.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она; 4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-она.

v) Международная патентная заявка WO 2007/065595: Соединения, характеризующиеся формулой I, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров), или их фармацевтически приемлемые соли



где

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> или бензильную группу;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>2-4</sub>алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>2-4</sub>алкил, амидо или -COOR<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

Как правило, если R<sup>3</sup> представляет собой бензильную группу, то R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

Как правило, если R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, то R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" представляет собой группу, которая представляет собой насыщенные, одновалентные углеводородные радикалы, содержащие прямые (неразветвленные) или разветвленные фрагменты, или их сочетания, и содержащие 1-8 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода; более предпочтительно алкильные группы, содержащие 1-4 атома углерода. Алкильные фрагменты необязательно могут быть замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, циано, этинила, алкоксикарбонила, ацила, арила или гетероцикла. Алкильные фрагменты могут быть необязательно замещены циклоалкилом, определенным ниже. Предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, цианометил, этил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-бутил, изобутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминсульфонил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Более предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-бутил, 3-пентил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Наиболее предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" представляет собой одновалентную группу с 3-8, предпочтительно 3-6, атомами углерода, полученную из насыщенного циклического углеводорода, который может быть замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкильной группой является циклогексил.

Используемый в настоящем документе термин "арил" определен как фенильная группа, необязательно замещенная 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, amino, нитро, алкокси или аминсульфонил. Предпочтительные арильные группы представляют собой фенил, 2-бромфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3-метоксифенил, 3-нитрофенил, 3-аминофенил или 4-(аминсульфонил)фенил.

Используемый в настоящем документе термин "фенил" представляет собой ароматическую углеводородную группу формулы -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "бензильная группа" представляет собой группу формулы -CH<sub>2</sub>-арил. Предпочтительными бензильными группами являются бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил или 4-(аминсульфонил)бензил. Более предпочтительно бензильными группами являются бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или 3-аминобензил.

Наиболее предпочтительные алкильные группы представляют собой 3-метоксибензил или 3-нитробензил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" представляет собой атом фтора, хлора, брома или йода. Предпочтительным галогеном является бром.

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" представляет собой группу формулы -OH.

Используемый в настоящем документе термин "циано" представляет собой группу формулы -CN.

Используемый в настоящем документе термин "амино" представляет собой группу формулы -NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "этинил" представляет собой группу формулы -C≡CH.

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" представляет собой группу формулы -OR<sup>a</sup>,

где R<sup>a</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Предпочтительной алкоксигруппой является метокси.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" представляет собой группу формулы -NO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "амидо" представляет собой группу формулы -C(=O)NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "ацил" представляет собой группу формулы -C(=O)R<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Предпочтительной ацильной группой является ацетил (-C(=O)Me).

Используемый в настоящем документе термин "алкоксикарбонил (или сложный эфир)" представляет собой группу формулы -COOR<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой алкильную группу; при условии, что R<sup>c</sup> не представляет собой алкил, α-замещенный гидроксид. Предпочтительной алкоксикарбонильной группой является этоксикарбонил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" представляет собой 5-членное кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из O или N. Гетероциклическое соединение может быть замещено одним или двумя C<sub>1-4</sub>алкилами или нитро. Предпочтительными гетероциклическими соединениями являются (3,5-диметилизоксазол-4-ил) или (5-нитро-2-фурил). Наиболее предпочтительным гетероциклическим соединением является (5-нитро-2-фурил).

Как правило, R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил. Обычно R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный гидроксид, алкокси, циано, этинилом, алкоксикарбонилем или ацилом. Предпочтительно, R<sup>1</sup> представляет собой водород, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, n-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, n-пентил или n-гексил. Более предпочтительно R<sup>1</sup> представляет собой водород, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, n-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил. Наиболее предпочтительно R<sup>1</sup> представляет собой водород.

Как правило, R<sup>2</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил. Обычно R<sup>2</sup> представляет собой водород или незамещенный C<sub>1-4</sub>алкил. Предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой водород, метил или n-бутил. Более предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой метил.

Как правило, R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> или бензильную группу. Предпочтительно, R<sup>3</sup> представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил. Наиболее предпочтительно R<sup>3</sup> представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил.

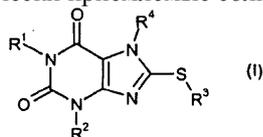
Как правило, R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, арилом или гетероциклом. Обычно, R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, необязательно замещенный циклогексилем, фенилом, бромфенилом, аминофенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминсульфонилфенилом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилем. Предпочтительно, R<sup>4</sup> представляет собой n-бутил, изобутил, n-пентил, n-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминсульфонил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. Более предпочтительно R<sup>4</sup> представляет собой n-бутил, n-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. Наиболее предпочтительно R<sup>4</sup> представляет собой 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Как правило, R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>2-4</sub>алкил. Обычно R<sup>5</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-4</sub>алкил. Предпочтительно R<sup>5</sup> представляет собой этил.

Как правило, R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>2-4</sub>алкил, амидо или -COOR<sup>7</sup>. Обычно R<sup>6</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-4</sub>алкил, амидо или -COOR<sup>7</sup>. Предпочтительно R<sup>6</sup> представляет собой этил, амидо или этоксикарбонил. Наиболее предпочтительно R<sup>6</sup> представляет собой этоксикарбонил.

Как правило, R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил. Обычно R<sup>7</sup> представляет собой незамещенный C<sub>1-4</sub>алкил. Предпочтительно R<sup>7</sup> представляет собой этил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой соединения, характеризующиеся формулой I, и их энантимеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров), или их фармацевтически приемлемые соли



где

R<sup>1</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный гидроксид, алкокси, циано, этинилом, алкоксикарбонилем или ацилом;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или незамещенный C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> или бензильную группу;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, необязательно замещенный циклогексилем, фенилом, бромфенилом, аминофенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминсульфонилфенилом, 3,5-диметилизоксазол-

4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилем;

$R^5$  представляет собой незамещенный  $C_{2,4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой незамещенный  $C_{2,4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ ;

$R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{1,4}$ алкил;

при условии, что если  $R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой метил,  $R^3$  представляет собой  $-CHR^5R^6$ ,  $R^6$  представляет собой этоксикарбонил, и  $R^5$  представляет собой этил, то  $R^4$  отличен от н-пропила, изопропила, н-пентила, н-гептила, 3-бромбензила, 4-хлорбензила, 4-метилбензила или 2-фенилэтила.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления предпочтительно, что если  $R^3$  представляет собой бензильную группу, то  $R^4$  представляет собой  $C_{1,8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления предпочтительно, что если  $R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$ , то  $R^4$  представляет собой  $C_{1,8}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3,6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления  $R^1$  представляет собой водород, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-пентил или н-гексил;

$R^2$  представляет собой водород, метил или н-бутил;

$R^3$  представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

$R^4$  представляет собой н-бутил, изобутил, н-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфони)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что если  $R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой метил и  $R^3$  представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил, то  $R^4$  отличен от н-пентила, 3-бромбензила или 2-фенилэтила.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления предпочтительно, что если  $R^3$  представляет собой 3-бромбензил, то  $R^4$  представляет собой  $C_{1,8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления предпочтительно, что если  $R^3$  представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то  $R^4$  отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления  $R^1$  представляет собой водород, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил;

$R^2$  представляет собой метил;

$R^3$  представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

$R^4$  представляет собой н-бутил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что если  $R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой метил и  $R^3$  представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил, то  $R^4$  отличен от 3-бромбензила.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления предпочтительно, что если  $R^3$  представляет собой 3-бромбензил, то  $R^4$  представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления предпочтительно, что если  $R^3$  представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то  $R^4$  отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления  $R^1$  представляет собой водород;  $R^2$  представляет собой метил;  $R^3$  представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил и  $R^4$  представляет собой 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Согласно дополнительному варианту осуществления представлено соединение, в котором  $R^2$  представляет собой метил,  $R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$ , где  $R^5$  представляет собой  $C_{2,4}$ алкил,  $R^6$  представляет собой амидо или  $-COOR^7$  и  $R^7$  представляет собой метил или этил.

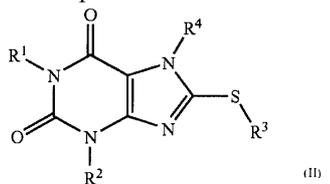
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из этил-2-[(7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноата; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноата; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноата; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноата; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноата; этил-2-[[7-(2-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноата; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноата; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноата; этил-2-[[7-(3-бром-

бензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-оксопропил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-[4-(аминосульфони)бензил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(4-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(циклогексилметил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(1-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(2-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{1,7-дигексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{3-метил-2,6-диоксо-1,7-дипентил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутанамид; 2-{{7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[[1-этилпропил]тио]-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диона; этил-2-{{8-[[3-бромбензил]тио]-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурин-7-ил]тио}бутаноата и этил-2-{{7-изобутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из этил-2-{{7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[[1-этилпропил]тио]-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диона и этил-2-{{8-[[3-бромбензил]тиол-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурин-7-ил]тио}бутаноата.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, применимые в способах и композициях согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из этил-2-{{7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата; этил-2-{{3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата и этил-2-{{3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноата.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой соединения, характеризующиеся формулой II, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров), или фармацевтически приемлемые соли:



где  $R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$  или бензильную группу;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем,  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

$R^5$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

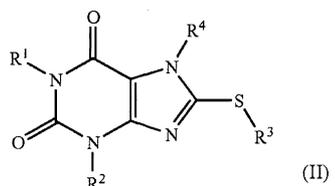
$R^6$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

Согласно вышеуказанным вариантам осуществления в некоторых случаях, если  $R^3$  представляет собой бензильную группу, то  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбониллом.

Согласно вышеуказанным вариантам осуществления, в некоторых случаях, если  $R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$ , то  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой соединения формулы II, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров), или фармацевтически приемлемые соли



где

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$  или бензильную группу;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбониллом,  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклическим соединением;

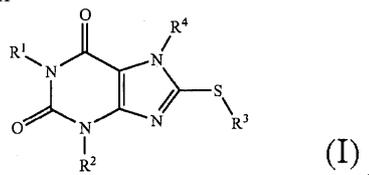
$R^5$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой соединения формулы II, выбранные из этил-2-[(7-гептил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноата; 7-(3-бромбензил)-3-метил-8-(пропилтио)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона; этил-2-[(3-метил-2,6-диоксо-7-пентил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноата; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил-]тио]бутаноата; этил-2-[(3-метил-2,6-диоксо-7-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)тио]бутаноата; 7-(3-бромбензил)-8-[(3-хлор-2-гидроксипропил)тио]-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона и этил-2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил]тио]пропаноата.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой соединения формулы I, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров), или фармацевтически приемлемые соли



где

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$  или бензильную группу;

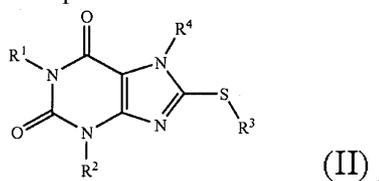
$R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбониллом,  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

$R^5$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

Согласно другому варианту осуществления соединения представляют собой соединения, характеризующиеся формулой II, их энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров), или их фармацевтически приемлемые соли



где

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$  или бензильную группу;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем,  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

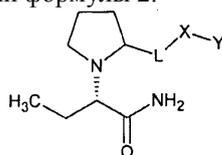
$R^5$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ ;

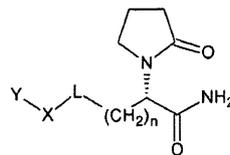
$R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

vi) Опубликованная международная патентная заявка WO 2010/144712

Согласно одному варианту осуществления раскрыта химическая композиция, которая содержит производное LEV формулы 1 или формулы 2.



Формула 1



Формула 2

Значения  $n$  формулы 2 и  $L$ ,  $X$  и  $Y$  формул 1 и 2 определены следующим образом:

a)  $n$  представляет собой целое число со значениями от 0 до 8;

b)  $L$  представляют собой одну из групп, состоящую из  $CH_2$ ,  $CO$ ,  $NHCO$ ,  $NHCOO$ ,  $CONH$ ,  $NH$ ,  $O$  или  $S$  и их сочетанием;

c)  $X$  представляет собой концевую группу, ароматическую группу, арильную группу или алифатическую группу с насыщенной, ненасыщенной, замещенной, незамещенной, неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую в цепи 1-10 углеродных и/или гетероатомов, причем содержащиеся в цепи гетероатомы выбирают из группы, состоящей из кислорода, азота, серы или фосфора, и их сочетанием; и

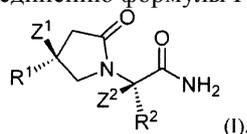
d)  $Y$  является необязательным и при наличии представляет собой одну из функциональных групп, выбранных из группы, состоящей из аминоспирта, амида, карбоновой кислоты, альдегида, сложного эфира, сложного иминоэфира, изоцианата, изотиоцианата, ангидрида, тиола, тиолацетона, диазония, NHS,  $CO-NHS$ ,  $O-NHS$ , малеимида; или

e)  $Y$  представляет собой  $Y_i-Z$ , где  $Y_i$  выбирают из группы, состоящей из  $COO$ ,  $CO$ ,  $O$ ,  $CONH$ ,  $NHCO$  или  $NH$ , и  $Z$  представляет собой действующую группу.

Согласно одному варианту способа действующую группу  $Z$  выбирают из группы, состоящей из обнаруживаемых меток, антигенных носителей, связывающих агентов, концевых групп, белков, липопротеинов, гликопротеинов, полипептидов, полисахаридов, нуклеиновых кислот, полинуклеотидов, тейхоевых кислот, радиоактивных изотопов, ферментов, фрагментов ферментов, фрагментов доноров ферментов, фрагментов акцепторов ферментов, субстратов ферментов, ингибиторов ферментов, коферментов, флуоресцирующих фрагментов, фосфоресцирующих фрагментов, фрагментов-активаторов антистоксовой люминесценции, хемилюминесцентных фрагментов, люминесцентных фрагментов, красителей, сенсibilizаторов, частиц, микрочастиц, магнитных частиц, твердофазных подложек, липосом, лигандов, рецепторов, гаптен-радиоактивных изотопов и их сочетаний.

vii) Опубликованная международная патентная заявка WO 2010/002869

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый  $Z$  независимо выбирают из водорода и дейтерия;  $R^1$  представляет собой  $n$ -пропиловую группу, содержащую от 0 до 7 атомов дейтерия;  $R^2$  этиловую группу, содержащую от 0 до 5 атомов дейтерия, и если каждый  $R$  содержит 0 атомов дейтерия, то по меньшей мере один из  $Z$  представляет собой дейтерий.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где  $R^1$  выбирают из  $CD_3CH_2CH_2-$ ,  $CD_3CD_2CH_2-$ ,  $CD_3CH_2CD_2-$ ,  $CH_3CH_2CD_2-$ ,  $CH_3CD_2CD_2-$ ,  $CD_3CD_2CD_2-$  или  $CH_3CH_2CH_2-$ . Согласно более конкретному варианту осуществления  $R^1$  представляет собой  $CD_3CD_2CD_2-$  или  $CD_3CD_2CH_2-$ . Согласно одному аспекту указанных вариантов осуществления как  $Z^1$ , так и  $Z^2$  представляет собой водород. Согласно другому аспекту указанных вариантов осуществления как  $Z^1$ , так и  $Z^2$  представляет собой дейтерий.

Согласно другому варианту осуществления  $R^2$  выбирают из  $CH_3CH_2-$ ,  $CD_3CH_2-$ ,  $CH_3CD_2-$  или  $CD_3CD_2-$ . Согласно более конкретному варианту осуществления  $R^2$  выбирают из  $CH_3CH_2-$  или  $CD_3CD_2-$ .

Согласно одному аспекту указанных вариантов осуществления как  $Z^1$ , так и  $Z^2$  представляет собой водород. Согласно другому аспекту указанных вариантов осуществления как  $Z^1$ , так и  $Z^2$  представляет собой дейтерий.

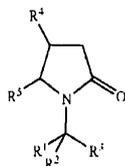
Описанные выше переменные R и Z могут быть выбраны и взяты вместе с получением более конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Например, согласно одному варианту осуществления  $R^1$  представляет собой  $CD_3CH_2CH_2-$ ,  $CD_3CD_2CH_2-$ ,  $CD_3CH_2CD_2-$ ,  $CH_3CH_2CD_2-$ ,  $CH_3CD_2CD_2-$ ,  $CD_3CD_2CD_2-$  или  $CH_3CH_2CH_2-$ ; и  $R^2$  выбирают из  $CH_3CH_2-$ ,  $CD_3CH_2-$ ,  $CH_3CD_2-$  или  $CD_3CD_2-$ . Согласно одному аспекту указанного варианта осуществления  $R^2$  представляет собой  $CH_3CH_2-$  или  $CD_3CD_2-$ . Согласно другому варианту осуществления  $R^1$  представляет собой  $CD_3CD_2CD_2-$  или  $CD_3CD_2CH_2-$ ; и  $R^2$  выбирают из  $CH_3CH_2-$ ,  $CD_3CH_2-$ ,  $CH_3CD_2-$  или  $CD_3CD_2-$ . Согласно одному аспекту указанного варианта осуществления  $R^2$  представляет собой  $CH_3CH_2-$  или  $CD_3CD_2-$ .

Примеры конкретных соединений указанного изобретения включают следующее:



viii) 20090312333

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения, характеризующиеся формулой (I), их диастереоизомеры и смеси, или их фармацевтически приемлемую соль.



$R^1$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный  $C_{1-12}$ алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероцикл.

$R^2$  представляет собой водород. В качестве альтернативы,  $R^1$  и  $R^2$  могут быть соединены вместе с образованием тем самым  $C_{3-6}$ циклоалкила.

$R^3$  представляет собой или

(a) замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов C, причем указанный гетероцикл выбирают из группы, состоящей из

1Н-бензимидазол-6-ила;

1Н-бензимидазол-7-ила;

имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ила;

имидазо [1, 2-а] пиримидин-3-ила;

имидазо [1, 2-б] [1, 2, 4] триазин-7-ила;

имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-ила;

5, 6, 7, 8-тетрагидроимидазо [1, 2-б] пиридазин-3-ила;

имидазо [2, 1-б] [1, 3, 4] тиadiaзол-5-ила;

имидазо [2, 1-b] [1, 3] тиазол-5-ила ;  
 3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-7-ила ;  
 1Н-имидазол-4-ила ;  
 1Н-имидазол-5-ила ;  
 1Н-индол-2-ила ;  
 1Н-индол-3-ила ;  
 1Н-индол-4-ила ;  
 1Н-индол-7-ила ;  
 изоксазол-4-ила ;  
 1Н-пиразол-4-ила ;  
 1Н-пиразол-5-ила ;  
 1Н-пиразоло [1, 5-a] пиримидин-3-ила ;  
 1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ила ;  
 пиридазин-4-ила ;  
 пиридин-2-ила ;  
 пиридин-3-ила ;  
 пиридин-4-ила ;  
 1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-3-ила ;  
 1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ила ;  
 1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-ила ;  
 1Н-пирроло [2, 3-c] пиридин-2-ила ;  
 1Н-пирроло [2, 3-c] пиридин-3-ила ;  
 1Н-пирроло [3, 2-b] пиридин-3-ила ;  
 1Н-пирроло [3, 2-c] пиридин-2-ила ;  
 1Н-пирроло [3, 2-c] пиридин-3-ила ;  
 1, 3, 4-тиадиазол-2-ила ;  
 1, 3-тиазол-5-ила ;  
 [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-7-ила ;  
 [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-8-ила ;  
 индолизин-3-ила ;

или R<sup>3</sup> представляет собой

(b) замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов N, причем указанный гетероцикл выбирают из группы, состоящей из

1Н-1, 2, 3-бензотриазол-1-ила ;  
 1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ила ;

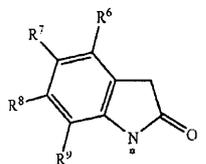
3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-3-ила;  
 7Н-имидазо [4, 5-с] пиридазин-7-ила;  
 1Н-индол-1-ила;  
 2, 3-дигидро-1Н-индол-1-ила;  
 9Н-пурин-9-ила;  
 1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-1-ила;  
 2Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-2-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-1-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-b] пиридин-1-ила;  
 3, 4-дигидрохинолин-1- (2Н) -ила;  
 8Н-изотиазоло [5, 4-b] индол-8-ила;  
 1Н-1, 2, 4-триазол-1-ила;  
 1Н-пиррол-1-ила;  
 2-хлор-1Н-бензимидазол-1-ила.

$R^4$  в формуле (I) выбирают из группы, содержащей или состоящей из водорода;  $C_{1-12}$ алкила, необязательно замещенного галогеном,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкилтио, азидо, нитроокси или арила;  $C_{2-12}$ алкенила, необязательно замещенного галогеном;  $C_{2-12}$ алкинила, необязательно замещенного галогеном; азидо; алкоксикарбониламино; арилсульфилокси; замещенного или незамещенного арила; или 3-8-членного замещенного или незамещенного гетероцикла.

Согласно конкретному варианту осуществления  $R^4$  представляет собой водород; или  $R^4$  представляет собой  $C_{1-12}$ алкил или  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкилтио, азидо или нитроокси; или  $R^4$  представляет собой  $C_{2-12}$ алкенил или  $C_{1-6}$ алкенил, необязательно замещенный галогеном; или  $R^4$  представляет собой  $C_{2-12}$ алкинил или  $C_{1-6}$ алкинил, необязательно замещенный галогеном; или  $R^4$  представляет собой алкоксикарбониламино.

$R^5$  представляет собой водород.

В качестве альтернативы,  $R^4$  может образовывать вместе с  $R^5$  и 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновое кольцо следующей структуры:



Звездочка \* обозначает точку присоединения заместителей.

$R^6$  представляет собой водород или галоген.

$R^7$  в формуле (I) выбирают из группы, включающей и состоящей из водорода; нитро; галогена; гетероцикла; амина; арила;  $C_{1-12}$ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена; или  $C_{1-12}$ алкокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена.

$R^8$  в формуле (I) выбирают из группы, включающей и состоящей из водорода,  $C_{1-12}$ алкила, необязательно замещенного галогеном, или галогена.

$R^9$  в формуле (I) выбирают из группы, включающей и состоящей из водорода,  $C_{1-12}$ алкила, необязательно замещенного галогеном, или галогена.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых как  $R^1$ , так и  $R^2$  представляют собой водород;

$R^3$  представляет собой:

(а) замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов С, выбранный из группы, состоящей из

1Н-бензимидазол-6-ила;  
 1Н-бензимидазол-7-ила;  
 имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ила;  
 имидазо [1, 2-а] пиримидин-3-ила;  
 имидазо [1, 2-b] [1, 2, 4] триазин-7-ила;  
 имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ила;  
 5, 6, 7, 8-тетрагидроимидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ила;  
 имидазо [2, 1-b] [1, 3, 4] тиadiaзол-5-ила;  
 имидазо [2, 1-b] [1, 3] тиазол-5-ила;  
 3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-7-ила;

1Н-имидазол-4-ила;  
 1Н-имидазол-5-ила;  
 1Н-индол-2-ила;  
 1Н-индол-3-ила;  
 1Н-индол-4-ила;  
 1Н-индол-7-ила;  
 изоксазол-4-ила;  
 1Н-пиразол-4-ила;  
 1Н-пиразол-5-ила;  
 1Н-пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ила;  
 1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ила;  
 пиридазин-4-ила;  
 пиридин-2-ила;  
 пиридин-3-ила;  
 пиридин-4-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-5-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-с] пиридин-2-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-с] пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-б] пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-с] пиридин-2-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-с] пиридин-3-ила;  
 1, 3, 4-тиадиазол-2-ила;  
 1, 3-тиазол-5-ила;  
 [1, 2, 4] триазоло [4, 3-б] пиридазин-7-ила;  
 [1, 2, 4] триазоло [4, 3-б] пиридазин-8-ила;  
 индолизин-3-ила.

В качестве альтернативы,  $R^3$  представляет собой:

(b) замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов N, выбранный из группы, состоящей из

1Н-1, 2, 3-бензотриазол-1-ила;  
 1Н-имидазо [4, 5-б] пиридин-1-ила;  
 3Н-имидазо [4, 5-б] пиридин-3-ила;  
 7Н-имидазо [4, 5-с] пиридазин-7-ила;  
 1Н-индол-1-ила;  
 2, 3-дигидро-1Н-индол-1-ила;  
 9Н-пурин-9-ила;  
 1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-1-ила;  
 2Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-2-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-1-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-б] пиридин-1-ила;  
 3, 4-дигидрохинолин-1- (2Н) -ила;  
 8Н-изотиазоло [5, 4-б] индол-8-ила;  
 1Н-1, 2, 4-триазол-1-ила;  
 1Н-пиррол-1-ила;  
 2-хлор-1Н-бензимидазол-1-ила.

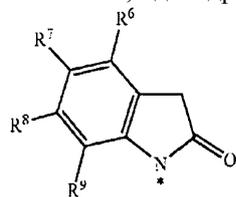
$R^4$  в формуле (1) выбирают из группы, включающей и состоящей из водорода;  $C_{1-12}$ алкила, необязательно замещенного галогеном, или  $C_{1-4}$ алкокси;  $C_{2-12}$ алкенила, необязательно замещенного галогеном;  $C_{2-12}$ алкинила, необязательно замещенного галогеном.

Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления  $R^4$  представляет собой *n*-пропил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторвинил.

Согласно другому конкретному варианту осуществления  $R^4$  представляет собой фенил, 2,3,5-трифторфенил или 3-хлор-4-фторфенил.

$R^5$  представляет собой водород.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых  $R^4$  образует вместе с  $R^{5a}$  1,3-дигидро-2H-индол-2-оновое кольцо



Звездочка \* обозначает точку присоединения гетероарильного алкиленильного заместителя, и где

$R^6$  представляет собой водород;

$R^7$  представляет собой хлор;

$R^8$  представляет собой водород;

$R^9$  представляет собой водород.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов С и выбранный из группы, состоящей из

имидазо [1, 2-а] пиримидин-3-ила;

имидазо [1, 2-б] [1, 2, 4] триазин-7-ила;

имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-ила;

5, 6, 7, 8-тетрагидроимидазо [1, 2-б] пиридазин-3-ила;

имидазо [2, 1-б] [1, 3, 4] тиadiaзол-5-ила;

имидазо [2, 1-б] [1, 3] тиазол-5-ила;

3H-имидазо [4, 5-б] пиридин-7-ила;

1H-имидазол-4-ил;

1H-имидазол-5-ила;

изоксазол-4-ила;

1H-пиразол-4-ила;

1H-пиразол-5-ила;

1H-пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ила;

1H-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ила;

пиридин-3-ила;

1H-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ила;

1H-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ила;

1H-пирроло [2, 3-б] пиридин-5-ила;

1H-пирроло [2, 3-с] пиридин-2-ила;

1H-пирроло [2, 3-с] пиридин-3-ила;

1, 3-тиазол-5-ила;

[1, 2, 4] триазоло [4, 3-б] пиридазин-8-ила;

индолизин-3-ила.

Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления  $R^3$  представляет собой гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов С и выбранный из группы, состоящей из

имидазо [1, 2-*b*]пиридазин-3-ила;  
 имидазо [2, 1-*b*] [1, 3, 4]тиадиазол-5-ила;  
 имидазо [2, 1-*b*] [1, 3]тиазол-5-ила;  
 3*N*-имидазо [4, 5-*b*]пиридин-7-ила;  
 1*H*-имидазол-4-ила;  
 1*H*-имидазол-5-ила;  
 1*H*-пиразол-4-ила;  
 1*H*-пиразоло [1, 5-*a*]пиримидин-3-ила;  
 пиридин-3-ила;  
 1*H*-пирроло [2, 3-*b*]пиридин-3-ила;  
 1*H*-пирроло [2, 3-*b*]пиридин-4-ила;  
 1, 3-тиазол-5-ила;

Упомянутые гетероциклы необязательно замещены, например, метилом, *n*-пропилом, трифторметилом, циклопропилом, бромом, хлором, фтором, йодом, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклобутилметокси, амина, метиламина, циклопропиламино, циклобутиламино, 1-пирролидинилом, циано, фенилом, бензилом или 3-тиенилом.

Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления  $R^3$  представляет собой гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов *C* и выбранный из группы, состоящей из 6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ила, 6-(циклопропилокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ила, 6-пропокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ила, 6-хлоримидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-ила, 2,6-дихлоримидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5-ила, 5-хлор-1*H*-имидазол-4-ила, 5-бром-1*H*-имидазол-4-ила, 4-бром-1*H*-имидазол-5-ила, 4-хлор-1*H*-имидазол-5-ила, 1*H*-имидазол-5-ила, 1-метил-1*H*-имидазол-5-ила, 4-хлор-1-метил-1*H*-имидазол-5-ила, 1*H*-пиразол-4-ила, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ила.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых  $R^3$  представляет собой гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов *C* и представляющий собой замещенный или незамещенный имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил.

Упомянутый имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил является необязательно замещенным, например, метилом, циклопропилом, бромом, хлором, фтором, йодом.

Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления  $R^3$  представляет собой гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов *C* и выбранный из группы, состоящей из: имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ила, 6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ила, 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ила.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов *N* и выбранный из группы, состоящей из

3*N*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-3-ила;  
 1*H*-индол-1-ила;  
 1*H*-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-1-ила;  
 1*H*-пирроло [3, 2-*b*] пиридин-1-ила;  
 1*H*-пиррол-1-ила;  
 2-хлор-1*H*-бензимидазол-1-ила.

Согласно конкретному дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых  $R^3$  представляет собой гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов *N* и выбранный из группы, состоящей из

3*N*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-3-ила;  
 1*H*-пирроло [3, 2-*b*] пиридин-1-ила;  
 1*H*-пиррол-1-ила;  
 2-хлор-1*H*-бензимидазол-1-ила;

Упомянутые гетероциклы могут быть необязательно замещены трифторметилом, циклопропилом, бромом, хлором, фтором, метокси или циано.

Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления  $R^3$  представляет собой гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов *C* и выбранный из группы, состоящей из 6-бром-2-хлор-3*N*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ила, 6-бром-2-циклопропил-3*N*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ила, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-ила, 2,5-дихлор-1*H*-пиррол-1-ила, 2-хлор-5-метокси-1*H*-

бензимидазол-1-ила, 5-бром-2-хлор-1Н-бензимидазол-1-ила или 2,5-дихлор-1Н-бензимидазол-1-ила.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^5$  представляют собой водород.

$R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном,  $C_{2-6}$ алкенил, необязательно замещенный галогеном, или  $C_{2-12}$ алкинил, необязательно замещенный галогеном.

$R^3$  выбирают из группы, состоящей из

имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ила;  
 имидазо [2, 1-b] [1, 3, 4] тиadiaзол-5-ила;  
 имидазо [2, 1-b] [1, 3] тиазол-5-ила;  
 3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-7-ила;  
 1Н-имидазол-4-ила;  
 1Н-имидазол-5-ила;  
 1Н-пиразол-4-ила;  
 1Н-пиразоло [1, 5-a] пиримидин-3-ила;  
 пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ила;  
 1, 3-тиазол-5-ила;

и необязательно замещенного метилом, н-пропилом, трифторметилом, циклопропилом, бромом, хлором, фтором, йодом, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклобутилметокси, amino, метиламино, циклопропиламино, циклобутиламино, 1-пирролидинилом, циано, фенилом, бензилом или 3-тиенилом.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^5$  представляют собой водород.

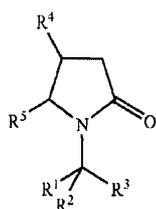
$R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном,  $C_{2-6}$ алкенил, необязательно замещенный галогеном, или  $C_{2-12}$ алкинил, необязательно замещенный галогеном.

$R^3$  выбирают из группы, состоящей из

3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-b] пиридин-1-ила;  
 1Н-пиррол-1-ила;  
 2-хлор-1Н-бензимидазол-1-ила;

необязательно замещенного трифторметилом, циклопропилом, бромом, хлором, фтором, метокси или циано.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (1), их диастереоизомерам и смесям, или его фармацевтически приемлемой соли



$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^5$  представляют собой водород;

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов С, причем указанный гетероцикл выбирают из группы, состоящей из

1Н-бензимидазол-6-ила;  
 1Н-бензимидазол-7-ила;  
 имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ила;  
 имидазо [1, 2-а] пиримидин-3-ила;  
 имидазо [1, 2-б] [1, 2, 4] триазин-7-ила;  
 имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-ила;  
 5, 6, 7, 8-тетрагидроимидазо [1, 2-б] пиридазин-3-ила;  
 имидазо [2, 1-б] [1, 3, 4] тиadiaзол-5-ила;  
 имидазо [2, 1-б] [1, 3] тиазол-5-ила;  
 3Н-имидазо [4, 5-б] пиридин-7-ила;  
 1Н-имидазол-4-ила;  
 1Н-имидазол-5-ила;  
 1Н-индол-2-ила;  
 1Н-индол-3-ила;  
 1Н-индол-4-ила;  
 1Н-индол-7-ила;  
 изоксазол-4-ила;  
 1Н-пиразол-4-ила;  
 1Н-пиразол-5-ила;  
 1Н-пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ила;  
 1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ила;  
 пиридазин-4-ила;  
 пиридин-2-ила;  
 пиридин-3-ила;  
 пиридин-4-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-5-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-с] пиридин-2-ила;  
 1Н-пирроло [2, 3-с] пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-б] пиридин-3-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-с] пиридин-2-ила;  
 1Н-пирроло [3, 2-с] пиридин-3-ила;  
 1, 3, 4-тиadiaзол-2-ила;  
 1, 3-тиазол-5-ила;  
 [1, 2, 4] триазоло [4, 3-б] пиридазин-7-ила;  
 [1, 2, 4] триазоло [4, 3-б] пиридазин-8-ила;  
 индолизин-3-ила;

Особенно предпочтительными являются имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил; имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил; имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил; 1Н-имидазол-4-ил; 1Н-имидазол-5-ил;

$R^4$  представляет собой замещенный или незамещенный фенильный фрагмент.

Согласно дополнительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых  $R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-12}$ алкил;

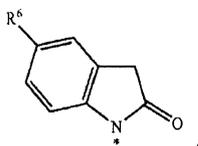
$R^2$  представляет собой водород;

$R^3$  представляет собой ароматический 5-членный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов С;

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-12}$ алкил или арил;

$R^5$  представляет собой водород;

В качестве альтернативы,  $R^4$  может образовывать вместе с  $R^5$  и 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



где звездочка \* обозначает точку присоединения заместителей;

$R^6$  представляет собой водород или галоген.

Согласно этому варианту осуществления  $R^4$  может не быть водородом, если  $R^3$  замещен 1H-пиразол-5-илом. Кроме того, настоящее изобретение не относится к 5-(2'-оксо-1'-пирролидинил)метил-1,3,4-трикарбонметоксипиразолу, раскрытому в A. Padwa et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 5223-5232, и не обладающему какой-либо биологической активностью.

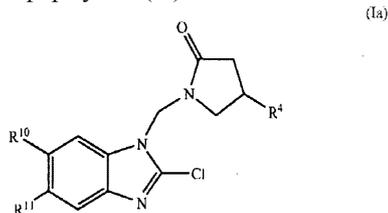
Согласно этому варианту осуществления, если  $R^3$  представляет собой ароматический 5-членный гетероцикл, связанный с остатком молекулы посредством одного из своих атомов С, конкретные фрагменты  $R^3$  могут быть выбраны из 1,3-тиазол-5-ила, 1H-имидазол-4-ила, 1H-имидазол-5-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из метила, хлора, брома, amino, метиламино, диметиламино, (2-оксо-4-пропил-пирролидин-1-ил)метила, 1-пирролидинила, амидо, циано, метокси, фенила, 4-метилфенилсульфонила, бензила или 2-(бензиламино)-2-оксоэтила. Согласно этому варианту осуществления более конкретные фрагменты  $R^3$  выбирают из 2-(метиламино)-1,3-тиазол-5-ила; 2-пирролидин-1-ил-1,3-тиазол-5-ила; 5-бром-1H-имидазол-4-ила; 5-хлор-1H-имидазол-4-ила; 1H-имидазол-5-ила; 1-метил-1H-имидазол-5-ила; 4-бром-1-метил-1H-имидазол-5-ила; 4-хлор-1H-имидазол-5-ила; 4-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ила; 4-циано-1-метил-1H-имидазол-5-ила; 1H-пиразол-4-ила; 3,5-диметил-1H-пиразол-4-ила; 3-метил-1H-пиразол-4-ила.

Согласно этому варианту осуществления наиболее конкретные фрагменты  $R^3$  выбирают из 5-бром-1H-имидазол-4-ила; 5-хлор-1H-имидазол-4-ила; 1H-имидазол-5-ила; 4-бром-1-метил-1H-имидазол-5-ила; 4-хлор-1-метил-1H-имидазол-5-ила; 1H-пиразол-4-ила.

Также согласно этому варианту осуществления конкретный фрагмент  $R^1$  выбирают из водорода или этила.

Также согласно этому варианту осуществления, конкретный фрагмент  $R^4$  выбирают из водорода, n-пропила, 2,3,5-трифторфенила или фенила.

Согласно дополнительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям, характеризующимся конкретной формулой (Ia).



В формуле (Ia) заместитель  $R^{10}$  представляет собой водород; галоген;  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним атомом галогена;  $C_{1-4}$ алкокси; метоксикарбонил; нитро; amino; алкиламино; амидо; или алканоиламино. Предпочтительно  $R^{10}$  представляет собой водород.

$R^{11}$  представляет собой водород; галоген;  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом галогена;  $C_{1-4}$ алкокси; метоксикарбонил; нитро; amino; алкиламино; амидо; или алканоиламино. Предпочтительно  $R^{11}$  представляет собой водород.

$R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом галогена; или  $C_{2-4}$ алкенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом галогена. Предпочтительно  $R^4$  представляет собой n-пропил. Кроме того, согласно этому аспекту настоящего изобретения конкретный вариант осуществления относится к варианту осуществления, где  $R^{10}$  выбирают из водорода; метила; фтора; хлора; брома; метокси; метоксикарбонила; нитро или трифторметила, тогда как  $R^{11}$  выбирают из водорода; метила; фтора; хлора; брома; метокси; метоксикарбонила; нитро или трифторметила; и  $R^3$  представляет собой n-пропил.

Конкретные соединения согласно настоящему изобретению выбирают из группы, состоящей из

1- [ (1-метил-1Н-бензимидазол-6-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она ;

1- (1Н-бензимидазол-7-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-3-илметил) -4-пропилпирролидин-2-  
она ;

1- { (6-хлор-2- (4-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-  
ил) метил} -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- { (2- (4-хлорфенил) -6-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-  
ил) метил} -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (5-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
фенилпирролидин-2-она ;

1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-3-илметил) -4-фенилпирролидин-2-  
она ;

1- [ (6-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (6-бромимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (8-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (6-йодимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она ;

1- { (8-хлор-6- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-  
ил) метил} -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (7-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (6, 8-дибромимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (6, 8-дихлоримидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (6-хлоримидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-

пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (2-хлоримидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (2-циклопропил-6-фторимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -  
 4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;  
 1- [ (6-хлор-2-циклопропилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) метил] -  
 4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;  
 1- (имидазо [1, 2-а] пиримидин-3-илметил) -4-пропилпирролидин-  
 2-она;  
 1- { [2- (4-хлорфенил) имидазо [1, 2-а] пиримидин-3-ил] метил} -4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 1- (имидазо [1, 2-а] пиримидин-3-илметил) -4-фенилпирролидин-2-  
 она;  
 1- [ (6-хлоримидазо [1, 2-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиримидин-3-  
 ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (6-фенилимидазо [1, 2-б] [1, 2, 4] триазин-7-ил) метил] -4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-2- (4-метилфенил) имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-  
 ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-2- (4-хлорфенил) имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-  
 ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (6-хлоримидазо [1, 2-б] пиридазин-3-ил) метил] -4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (6-хлоримидазо [1, 2-б] пиридазин-3-ил) метил] -4-  
 фенилпирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-  
 ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-  
 ил] метил} -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-  
 ил] метил} пирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-  
 ил] метил} -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-б] пиридазин-3-

ил] метил}-4-фенилпирролидин-2-она;

5-хлор-1- {[6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-1, 3-дигидро-2Н-индол-2-она;

1- {[6-метокси-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6-хлор-2-циклопропилимидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6-изопропокси-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6- (бензилокси) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6-циклопропил-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6- (диметиламино) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- {[6-метокси-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

4- (2-хлор-2, 2-дифторэтил) -1- {[6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

1- {[6- (метиламино) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6-гидрокси-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6- (метилтио) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

4- (2-бром-2, 2-дифторэтил) -1- {[6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

1- {[6- (метилсульфонил) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6- (метилсульфинил) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- {[6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил}-4- (2, 2, 2-трифторэтил) пирролидин-2-она;

1- [ (6-хлор-2-циклобутилимидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- { [6-хлор-2- (4-метилфенил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- { [6-амино-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;

1- { [6- (этиламино) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;

4-пропил-1- { [6- (пропиламино) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

4- (2-бром-2, 2-дифторэтил) -1- { [6- (пропиламино) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- { [6- (пропиламино) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- { [6-метокси-2- (4-метилфенил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

4-пропил-1- { [6-пирролидин-1-ил-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

4- (2-бром-2, 2-дифторэтил) -1- { [6-метокси-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

1- { [6- (циклопропиламино) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- [ (6-хлор-2-циклопропилимидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил) метил] -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- { [6- (изопропиламино) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- { [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} пирролидин-2-она;

1- { [2-циклопропил-6- (пропиламино) имидазо [1, 2-b] пиридазин-3-ил] метил} -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- ( {2-циклопропил-6- [ (2-фторэтил) амино] имидазо [1, 2-

b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 1-({2-циклопропил-6-[(2,2-дифторэтил)амино]имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 1-({2-циклопропил-6-[(2,2,2-трифторэтил)амино]имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 4-(2,2-дифторэтил)-1-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-она;  
 1-{{2-циклопропил-6-(циклопропиламино)имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 1-[(6-хлор-2-циклобутилимидазо[1,2-b)пиридазин-3-  
 ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 1-[(6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-b)пиридазин-3-  
 ил)метил]-4-(3-хлор-4-фторфенил)пирролидин-2-она;  
 1-{{6-(бутиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 1-{{6-(циклобутиламино)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 1-{{2-циклопропил-6-метоксиимидазо[1,2-b)пиридазин-3-  
 ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-этокси-2-  
 (трифторметил)имидазо[1,2-b)пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-  
 она;  
 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-изопропокси-2-  
 (трифторметил)имидазо[1,2-b)пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-  
 она;  
 1-{{6-(циклопропилметокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 1-{{6-(циклобутилметокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 1-{{6-(циклопропилокси)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-  
 b) пиридазин-3-ил}метил)-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;  
 4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-пропокси-2-  
 (трифторметил)имидазо[1,2-b)пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-  
 она;  
 3-{{4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидин-1-ил}метил}-2-  
 (трифторметил)имидазо[1,2-b)пиридазин-6-карбонитрила;

4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-тиен-3-ил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-она;

4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-фенил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-она;

4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-она;

4-(2,2-дифторвинил)-1-{{6-пиридин-3-ил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-она;

4-пропил-1-{{2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пирролидин-2-она;  
1-{{6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1-{{6-(4-метилфенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1-{{2-циклопропил-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1-{{6-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1-{{6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1-{{2,6-дихлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1-{{3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-илметил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1-{{3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-илметил}-4-фенилпирролидин-2-она;

4-фенил-1-{{5-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}пирролидин-2-она;

4-фенил-1-{{5-(трифторметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}пирролидин-2-она;

1-{{6-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил}метил}-4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (2-фенил-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-7-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (5-метил-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-7-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (2-метил-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-7-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;

4-пропил-1- { [5- (трифторметил) -3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-7-ил] метил} пирролидин-2-она ;

1- [ (6-метил-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-7-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (6-фенил-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-7-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- [1- (1Н-имидазол-4-ил) пропил] пирролидин-2-она ;

1- [ (5-метил-1Н-имидазол-4-ил) метил] пирролидин-2-она ;

1- [ (2-метил-1Н-имидазол-4-ил) метил] пирролидин-2-она ;

1- (1Н-имидазол-4-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- ( {1- [ (2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил] -1Н-имидазол-4-ил} метил) -4-пропилпирролидин-2-она ;

1- [ (5-хлор-1Н-имидазол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она ;

1- [ (5-бром-1Н-имидазол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она ;

1- [ (5-бром-1Н-имидазол-4-ил) метил] -5-хлор-1, 3-дигидро-2Н-индол-2-она ;

1- (1Н-имидазол-5-иламетил) пирролидин-2-она ;

1- [ (1-метил-1Н-имидазол-5-ила) метил] пирролидин-2-она ;

1-метил-5- [ (2-оксопирролидин-1-ил) метил] -1Н-имидазол-4-карбонитрила ;

1- (1Н-имидазол-5-иламетил) -4-фенилпирролидин-2-она ;

1- [ (1-метил-1Н-имидазол-5-ила) метил] -4-фенилпирролидин-2-она ;

1- [ (4-метокси-1-метил-1Н-имидазол-5-ила) метил] пирролидин-2-она ;

1- [ (1-метил-1Н-имидазол-5-ила) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;

1-метил-5- [ (2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил] -1Н-

имидазол-4-карбонитрила;  
 1-метил-5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-  
 имидазол-4-карбоксамид;  
 N-бензил-2-[5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-  
 имидазол-1-ил]ацетамида;  
 1-метил-5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-  
 имидазол-2-карбонитрила;  
 1-[(4-хлор-1Н-имидазол-5-ила)метил]-4-пропилпирролидин-2-  
 она;  
 1-метил-5-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-1-  
 ил]метил}-1Н-имидазол-4-карбонитрила;  
 1-[(4-бром-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 1-[(2,4-дихлор-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 бензил-1-метил-5-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-  
 1Н-имидазол-2-илкарбамата;  
 1-[(4-хлор-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 1-[(2-хлор-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-  
 пропилпирролидин-2-она;  
 5-хлор-1-(1Н-имидазол-5-иламетил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-  
 она;  
 1-[(2,4-дихлор-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-  
 трифторфенил)пирролидин-2-она;  
 1-[(2,4-дихлор-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-  
 трифторфенил)пирролидин-2-она;  
 1-[(2-хлор-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-  
 трифторфенил)пирролидин-2-она;  
 1-[(4-бром-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-  
 трифторфенил)пирролидин-2-она;  
 5-хлор-1-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1,3-дигидро-2Н-  
 индол-2-она;  
 1-[(4-хлор-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-4-(2,3,5-  
 трифторфенил)пирролидин-2-она;  
 1-(1Н-индол-2-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она;

1- (1Н-индол-3-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она;  
 3- [ (2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил] -1Н-индол-5-карбонитрила;  
 1- [ (2-метил-1Н-индол-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (7-метокси-1Н-индол-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (6-нитро-1Н-индол-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 4-пропил-1- [ (6- (трифторметил) -1Н-индол-3-ил) метил] пирролидин-2-она;  
 1- [ (5-нитро-1Н-индол-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (7-фтор-1Н-индол-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (5-хлор-2-метил-1Н-индол-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [1Н-индол-3-ил (фенил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [1- (1Н-индол-3-ил) пропил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [2-фурил (1Н-индол-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 3- [ (2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) (фенил) метил] -1Н-индол-5-карбонитрила;  
 1- (1Н-индол-4-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- (1Н-индол-7-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- (изоксазол-4-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (1-фенил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 1- [ (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 1- [ (1-бензил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 4- (2, 3, 5-трифторфенил) -1 (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразол-4-ил) метил] пирролидин-2-она;  
 4-фенил-1- (1Н-пиразол-4-илметил) пирролидин-2-она;  
 1- [ (1- [ (4-метилфенил) сульфони] -1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 1- (1Н-пиразол-4-илметил) -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 1- [ (5-хлор-1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

045018

1- [ (1-хлор-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- [ (3, 5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- [ (3-метил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- [ (5-амино-1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- [ (5-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

(-) -1- (1Н-пиразол-4-илметил) -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

(+) -1- (1Н-пиразол-4-илметил) -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- (1Н-пиразол-4-илметил) -1, 3-дигидро-2Н-индол-2-она;

5-хлор-1- (1Н-пиразол-4-илметил) -1, 3-дигидро-2Н-индол-2-она;

5-хлор-1- ( (1- [ (4-метилфенил) сульфенил] -1Н-пиразол-4-ил) метил) -1, 3-дигидро-2Н-индол-2-она;

1- [ (5-хлор-1-метил-3- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (5-амино-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- [ (1-бензил-5-хлор-1Н-пиразол-4-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (1, 3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- (1Н-пиразол-5-илметил) -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- [ (4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- [ (1-метил-1Н-пиразол-5-ил) метил] -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-она;

1- [ (6-бром-2-метилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (2-метилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-

пропилпирролидин-2-она;

1- [ (6-бром-2-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (6-бром-2-тиен-2-илпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

4-пропил-1- [ (2-тиен-2-илпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] пирролидин-2-она;

1- [ (6-бром-2-циклопропилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (6-бром-2-трет-бутилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (2-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (2-трет-бутил-6-циклопропилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- { [2- (2-фурил) пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (2-метил-6-тиен-2-илпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (2-метил-6-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- { [2-метил-6- (1Н-пиррол-2-ил) пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;

1- { (6- [ (1E) -гекс-1-енил] -2-метилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил} -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (6-хлор-2-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- { [2-метил-6- (фенилэтинил) пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (6-бром-2-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- [ (6-гидрокси-2-метилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (6-метил-2-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- [ (2-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-

ил) метил] пирролидин-2-она;

1- [ (6-метокси-2-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -  
4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (5-хлорпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- [ (5, 6-диметил-2-фенилпиразоло [1, 5-  
а] пиримидин-3-ил) метил] пирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- [ (6-фтор-5-метил-2-  
фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] пирролидин-2-она;

1- [ (5-метоксипиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-  
пропилпирролидин-2-она;

1- { [2- (4-бромфенил) пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил] метил} -4-  
(2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- { [2- (4-фторфенил) пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил] метил} -4-  
пропилпирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- [ (6-метил-2-фенилпиразоло [1, 5-  
а] пиримидин-3-ил) метил] пирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- [ (5-метил-2-фенилпиразоло [1, 5-  
а] пиримидин-3-ил) метил] пирролидин-2-она;

4- (2, 2-дифторвинил) -1- [ (2-тиен-2-илпиразоло [1, 5-  
а] пиримидин-3-ил) метил] пирролидин-2-она;

1- { [2- (4-хлорфенил) -6-метилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-  
ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;

1- { [2- (4-хлорфенил) пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил] метил} -4-  
(2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- [ (6-хлор-2-фенилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-ил) метил] -4-  
(2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- { [6-хлор-2- (4-хлорфенил) пиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-  
ил] метил} -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- [ (2-циклопропил-5-метилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-  
ил) метил] -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- [ (5-хлор-2-циклопропилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-  
ил) метил] -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- [ (5-хлор-2, 6-диметилпиразоло [1, 5-а] пиримидин-3-  
ил) метил] -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- [ (5-бром-1Н-пиразоло [3, 4-в] пиридин-3-ил) метил] -4- (2, 2-

дифторвинил) пирролидин-2-она;

4-пропил-1- (пиридин-3-илметил) пирролидин-2-она;

(-) -1- (1-пиридин-3-илпропил) пирролидин-2-она;

5-хлор-1- [ (2-фторпиридин-3-ил) метил] -1, 3-дигидро-2Н-индол-2-она;

1- [ (6-хлорпиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- { [6- (бензиламино) пиридин-3-ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (2-аминопиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

4-пропил-1- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-илметил) пирролидин-2-она;

1- [ (2-изопропил-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (2-фенил-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

4-пропил-1- [ (2-пропил-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) метил] пирролидин-2-она;

1- [ (6-бром-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (1-бензоил-6-бром-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (6-фенил-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

1- [ (5-бром-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) метил] -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она;

1- [ (7-оксидо-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;

4-пропил-1- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-илметил) пирролидин-2-она;

4-пропил-1- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-5-илметил) пирролидин-2-она;

4-пропил-1- (1Н-пирроло [2, 3-с] пиридин-2-илметил) пирролидин-2-она;

4-пропил-1- (1Н-пирроло [2, 3-с] пиридин-3-илметил) пирролидин-2-она;

4-пропил-1- (1Н-пирроло [3, 2-б] пиридин-3-илметил) пирролидин-

2-она;  
 4-пропил-1- (1Н-пирроло [3, 2-с] пиридин-2-илметил) пирролидин-  
 2-она;  
 4-пропил-1- (1Н-пирроло [3, 2-с] пиридин-3-илметил) пирролидин-  
 2-она;  
 4-пропил-1- (1, 3, 4-тиадиазол-2-илметил) пирролидин-2-она;  
 1- [ (2-амино-1, 3-тиазол-5-ил) метил] пирролидин-2-она;  
 1- (1, 3-тиазол-5-илметил) пирролидин-2-она;  
 1- [ (2-хлор-1, 3-тиазол-5-ил) метил] -4- (2, 3, 5-  
 трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 1- { [2- (диметиламино) -1, 3-тиазол-5-ил] метил} -4- (2, 3, 5-  
 трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 1- { [2- (метиламино) -1, 3-тиазол-5-ил] метил} -4- (2, 3, 5-  
 трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 1- [ (2-пирролидин-1-ил-1, 3-тиазол-5-ил) метил] -4- (2, 3, 5-  
 трифторфенил) пирролидин-2-она;  
 5- { [2-оксо-4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил} -  
 1, 3-тиазол-2 (3Н) -она;  
 4-фенил-1- { [3- (трифторметил) [1, 2, 4] триазоло [4, 3-  
 b] пиридазин-7-ил] метил} пирролидин-2-она;  
 4-фенил-1- [ (3-фенил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-7-  
 ил) метил] пирролидин-2-она;  
 4-фенил-1- { [3- (трифторметил) [1, 2, 4] триазоло [4, 3-  
 b] пиридазин-8-ил] метил} пирролидин-2-она;  
 4-пропил-1- { [3- (трифторметил) [1, 2, 4] триазоло [4, 3-  
 b] пиридазин-8-ил] метил} пирролидин-2-она;  
 4-фенил-1- [ (3-фенил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-8-  
 ил) метил] пирролидин-2-она;  
 1- [ (6-хлор-3-фенил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-8-  
 ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она;  
 1- [ (6-хлор [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-8-ил) метил] -4-  
 фенилпирролидин-2-она;  
 1- { [6-хлор-3- (трифторметил) [1, 2, 4] триазоло [4, 3-  
 b] пиридазин-8-ил] метил} -4-фенилпирролидин-2-она;  
 1- [ (6-хлор-3-фенил [1, 2, 4] триазоло [4, 3-b] пиридазин-8-  
 ил) метил] -4-фенилпирролидин-2-она;

1- [ (2-фториндолизин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- (1Н-1, 2, 3-бензотриазол-1-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (6-бром-2-хлор-1Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (6-бром-2-фенил-1Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- (3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-3-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (6-бром-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (6-бром-2-хлор-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (6-бром-2-фенил-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-3-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (6-бром-2-циклопропил-3Н-имидазо [4, 5-в] пиридин-3-ил) метил] -4- (2, 2-дифторвинил) пирролидин-2-она ;  
1- [ (3-хлор-7Н-имидазо [4, 5-с] пиридазин-7-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (2-хлор-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (5-метил-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (6-метил-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (2-фенил-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (5-фтор-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (5-бром-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (5-хлор-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- (2, 3-дигидро-1Н-индол-1-илметил) -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (5-фтор-2-фенил-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил] -1Н-индол-2-карбонитрила ;  
1- [ (2-бром-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (2, 5-дихлор-1Н-индол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;  
1- [ (6-амино-9Н-пурин-9-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-она ;

4-пропил-1-(9H-пурин-9-илметил)пирролидин-2-она;  
1-{[6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-{[6-(бензиламино)-9H-пурин-9-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
4-пропил-1-{[6-(пропиламино)-9H-пурин-9-ил]метил}пирролидин-2-она;  
1-({6-[циклопропилметил]амино}-9H-пурин-9-ил)метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
4-пропил-1-[6-пирролидин-1-ил-9H-пурин-9-ил]метил}пирролидин-2-она;  
1-[5-бром-3-фенил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-[5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-[5-бром-3-фенил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-[2-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
4-пропил-1-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-илметил)пирролидин-2-она;  
1-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-(8H-изотиазоло[5,4-b]индол-8-илметил)-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)пирролидин-2-она;  
1-[2,5-дихлор-1H-пиррол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-[2-хлор-1H-пиррол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-[2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-она;  
1-[2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил]метил}-4-фенилпирролидин-2-она;  
2-хлор-1-[2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]метил}-1H-бензимидазол-5-карбонитрила;  
2-хлор-1-[2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]метил}-1H-

бензимидазол-6-карбонитрила;

4-пропил-1-[(2,5,6-трихлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-6-метокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-5-метокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-6-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-5-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-6-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-(2,2-дифторвинил)пирролидин-2-она;

1-[(6-бром-2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(5-бром-2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2,6-дихлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2,5-дихлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-6-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-1H-бензимидазол-1-ил)метил]пирролидин-2-она;

1-[(2-хлор-6-гидрокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она;

1-(пиридин-4-илметил)пирролидин-2-она и

1-[(2-хлор-5-гидрокси-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-она.

## viii) Патент США № 4696943

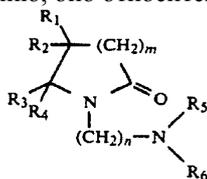
Настоящее изобретение относится к новому соединению, (S)- $\alpha$ -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамиду.

## ix) Патент США № 4696942

Настоящее изобретение относится к новому соединению, (R)- $\alpha$ -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамиду.

## x) Патент США № 5334720

Согласно настоящему изобретению, оно относится к новым соединениям формулы I



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , которые могут быть одинаковыми или различными, независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, фенил или фенил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, гидроксилами, нитро, amino,  $C_{1-6}$ -алкилами или  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппами;

$R^5$  и  $R^6$  независимо представляют собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, или  $R^5$  и  $R^6$  вместе с азотом образуют  $C_{4-6}$  N гетероцикл;

$m$  представляет собой целое число от 1 до 2 и

$n$  представляет собой целое число от 1 до 3;

при условии, что

два заместителя из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляют собой фенил или замещенный фенил, а другие два независимо представляют собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

или их фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений формулы I включают соли неорганических кислот, например, галогенводородных кислот, например соляной или бромистоводородной; или органических кислот, например муравьиной, уксусной или молочной кислот. Кислота может быть многоатомной, например серной, фумаровой, малеиновой или лимонной кислотой.

Настоящее изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам и оптически энантиомерным формам соединений формулы I.

В соединениях формулы I алкильные группы, которые представляют собой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$ , могут включать метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и втор-бутил;

циклоалкильные группы, которые представляют собой  $R^5$  и  $R^6$ , могут включать циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил;

$C_{1-6}$ алкоксигруппы включают метокси, этокси и пропокси;

галогены включают фтор, хлор, бром или йод;

Предпочтительными являются соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, в которых

$R^1$  представляет собой водород, фенил или замещенный фенил, предпочтительно фенил;

$R^2$  представляет собой водород, фенил или замещенный фенил, предпочтительно фенил;

$R^3$  представляет собой водород, фенил или замещенный фенил, предпочтительно водород;

$R^4$  представляет собой водород, фенил или замещенный фенил, предпочтительно водород;

$R^5$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил или циклопропил, предпочтительно водород или метил;

$R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил или циклопропил, предпочтительно водород или метил;

$m$  представляет собой целое число от 1 до 2, предпочтительно 2;

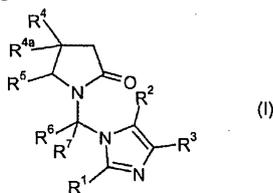
$n$  представляет собой целое число от 1 до 2, предпочтительно 1.

Особенно предпочтительным являются соединения формулы I, в которых как  $R^1$ , так и  $R^2$  представляют собой фенил.

Особенно предпочтительным являются соединения формулы I, в которых один из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород, а другой представляет собой водород или метил.

xi) Опубликованная международная патентная заявка WO2005/054188

Согласно одному аспекту, изобретение относится к соединению, характеризующемуся формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли



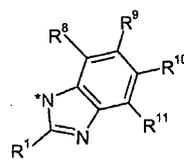
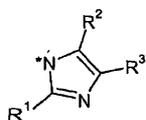
где

$R^1$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-23}$ циклоалкил, галоген, гидроксиль, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, гуанидин, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, арил или гетероцикл;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил, алкокси, amino, галоген, гидроксиль, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат, или арил;

$R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил, алкокси, amino, галоген, гидроксиль, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат, или арил;

или  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1H-бензимидазольный цикл

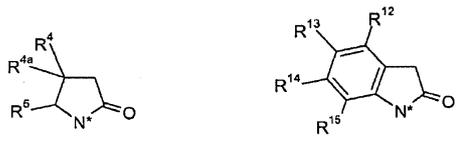


$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{2-12}$ алкенил,  $C_{2-12}$ алкинил, арил, азидо, алкоксикарбониламино, арилсульфонилокси или гетероцикл;

$R^{4a}$  представляет собой водород или  $C_{1-20}$ алкил; или  $R^4$  и  $R^{4a}$  могут образовывать вместе  $C_{3-8}$ ци-

клоалкил;

$R^5$  представляет собой водород; или  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл



$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-20}$ алкил;

$R^7$  представляет собой водород или  $R^6$  и  $R^7$  связаны вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^8$  представляет собой водород, галоген, нитро, циано,  $C_{1-20}$ алкил или алкокси;

$R^9$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил, галоген, гидроксид, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, aminoпроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил или арилсульфинил;

$R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил, галоген, гидроксид, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, aminoпроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил или арилсульфинил;

$R^{11}$  представляет собой водород, галоген, нитро, циано,  $C_{1-20}$ алкил или алкокси;

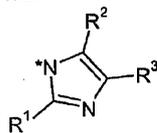
$R^{12}$  представляет собой водород или галоген;

$R^{13}$  представляет собой водород, нитро, галоген, гетероцикл, amino, арил,  $C_{1-20}$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, или алкокси, незамещенный или замещенный галогеном;

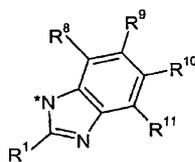
$R^{14}$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или галоген;

$R^{15}$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил или галоген;

при условии, что  $R^4$  отличен от водорода, если

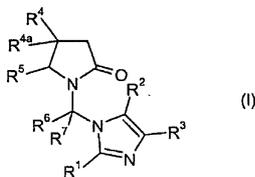


представляет собой группу формулы



Звездочка \* обозначает точку присоединения заместителей.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретение относится к соединению, характеризующемуся формулой 1, его таутомерам, геометрическим изомерам (включая цис- и транс-, Z и E изомеры), энантиомерам, диастереоизомерам и их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров), или его фармацевтически приемлемым солям

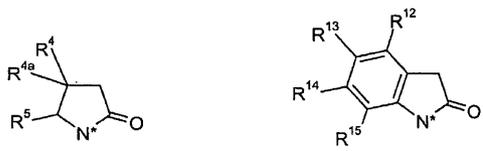


где

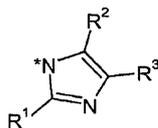
$R^1$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, галоген, гидроксид, сложный эфир, амидо, циано, нитро, amino, гуанидин, алкилтио, алкилсульфонил, алкилсульфинил, арил или гетероцикл;  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил, галоген, циано, сложный эфир, карбамат или амидо;  $R^3$  представляет собой водород, циано,  $C_{1-20}$ алкил, галоген или сложный эфир; или  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1H-бензимидазольный цикл



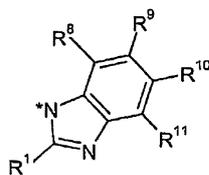
$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{2-12}$ алкенил или арил;  $R^{4a}$  представляет собой водород;  $R^5$  представляет собой водород; или  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл



R<sup>6</sup> представляет собой водород или C<sub>1-20</sub>алкил; R<sup>7</sup> представляет собой водород; или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> связаны вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила; R<sup>8</sup> представляет собой водород; R<sup>9</sup> представляет собой водород, C<sub>1-20</sub>алкил, галоген или алкокси; R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-20</sub>алкил, галоген или циано; R<sup>11</sup> представляет собой водород; R<sup>12</sup> представляет собой водород или галоген; R<sup>13</sup> представляет собой водород, галоген, гетероцикл или C<sub>1-20</sub>алкил; R<sup>14</sup> представляет собой водород; R<sup>15</sup> представляет собой водород; при условии, что R<sup>4</sup> отличен от водорода, если



представляет собой группу формулы



Используемый в настоящем документе термин "алкил" представляет собой насыщенные, одновалентные углеводородные радикалы, содержащие прямые (неразветвленные) или разветвленные или циклические фрагменты или их сочетания, и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, более предпочтительно 1-4 атома углерода; наиболее предпочтительно алкильные группы содержат 1-3 атома углерода. Алкильные фрагменты необязательно могут быть замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, азидо, арилокси, алкокси, алкилтио, алканоиламино, арилкарбониламино, аминокарбонила, метиламинокарбонила, диметиламинокарбонила или арила. В этом случае, алкильные группы обычно представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1-этилпропил, н-гептил, 2,4,4-триметилпентил, н-децил, хлорметил, трифторметил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил, (4-хлорфенокси)метил, бензил, 2-фенилэтил или 2-(метилтио)этил. Предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, 1-этилпропил, 2,4,4-триметилпентил, хлорметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил или 2-(метилтио)этил. Более предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, азидометил или трифторметил. Наиболее предпочтительные алкильные группы представляют собой метил или н-пропил.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к одновалентной группе с 3-8 атомами углерода, обычно 3-6 атомами углерода, полученный из насыщенного циклического углеводорода, который может быть замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительными циклоалкильными группами являются циклопропил и циклогексил.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" представляет собой неразветвленные, разветвленные или циклические ненасыщенные углеводородные радикалы или их сочетания, содержащие, по меньшей мере, одну двойную углерод-углеродную связь, и содержащие 2-12 атомов углерода, предпочтительно обычно 2-4 атома углерода. Алкенильные группы необязательно замещены любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Обычно, алкенильная группа представляет собой этенил (винил), необязательно замещенный 1-3 атомами галогена. В настоящем случае предпочтительные алкенильные группы представляют собой 2,2-дифторвинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" представляет собой неразветвленные, разветвленные или циклические углеводородные радикалы или их сочетания, содержащие, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь, содержащие 2-12 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, и которые необязательно замещены любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительно алкинильная группа представляет собой галогеналкинильную группу (галоалкинильную группу).

Группы, содержащие такие префиксы, как "втор", "изо", "трет" и т.п. (например, "изопропил",

"втор-бутил") представляют собой разветвленные производные.

Используемый в настоящем документе термин "арил" определен как фенил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, алкокси, алкилтио, C<sub>1</sub>-алкила или азида, предпочтительно галоген или азида. В настоящем случае обычно арильные группы представляют собой фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил. Предпочтительно арильные группы представляют собой фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительно арильные группы представляют собой фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" определен как включающий ароматический или неароматический циклоалкильный фрагмент, определенный выше и содержащий по меньшей мере один атом O, S и/или N, прерывающий карбоциклическую кольцевую структуру. Гетероциклические кольцевые фрагменты могут быть необязательно замещены алкильными группами или атомами галогена, и, необязательно, один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть заменен карбонилем. Обычно гетероциклы представляют собой 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-тетрагидрофуранил, 1Н-пиррол-2-ил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-2-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил, 5-хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 3,5-диметил-4-изотиазил, 1Н-имидазол-2-ил, 1-метил-1Н-имидазол-2-ил, 4-метил-1Н-имидазол-5-ила или 2-метил-1,3-тиазол-4-ил. Предпочтительные гетероциклы представляют собой 1Н-имидазол-2-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиррол-2-ил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" включает атом хлора, брома, фтора, йода. Обычно, галогены представляют собой хлор, бром и фтор. Предпочтительные галогены представляют собой фтор, бром и хлор.

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" представляет собой группу формулы -ОН.

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" представляет собой группу формулы -OR<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Предпочтительная алкоксигруппа представляет собой метокси.

Используемый в настоящем документе термин "арилокси" представляет собой группу формулы -OR<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой арильную группу, определенную выше. Предпочтительной арилоксигруппой является фенокси.

Используемый в настоящем документе термин "сложный эфир" представляет собой группу формулы -COOR<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой алкильную группу или арильную группу, определенную выше. Предпочтительной сложноэфирной группой является метоксикарбонил.

Используемый в настоящем документе термин "амидо" представляет собой группу формулы -CONH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "амино" представляет собой группу формулы -NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "аминопроизводное" представляет собой алкиламино или ариламиногруппу, причем используемые в настоящем описании термины "алкил" и "арил" определены выше.

Используемый в настоящем документе термин "циано" представляет собой группу формулы -CN.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" представляет собой группу формулы -NO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "азидо" представляет собой группу формулы -N<sub>3</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "гуанидин" представляет собой группу формулы -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "алкилтио" представляет собой группу формулы -SR<sup>d</sup>, где R<sup>d</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Одной алкилтиогруппой является метилтио.

Используемый в настоящем документе термин "алкилсульфонил" представляет собой группу формулы -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, где R<sup>e</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Одной алкилсульфонильной группой является метилсульфонил.

Используемый в настоящем документе термин "алкилсульфинил" представляет собой группу формулы -S(=O)R<sup>f</sup>, где R<sup>f</sup> представляет собой алкильную группу, определенную выше. Одной алкилсульфинильной группой является метилсульфинил.

Используемый в настоящем документе термин "арилтио" представляет собой группу формулы -SR<sup>g</sup>, где R<sup>g</sup> представляет собой арильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "арилсульфонил" представляет собой группу формулы -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> представляет собой арильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "арилсульфинил" представляет собой группу формулы  $-S(=O)R^1$ , где  $R^1$  представляет собой арильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "карбамат" представляет собой группу формулы  $-N(H)C(O)OR^1$ , где  $R^1$  представляет собой алкил или арил, определенный выше. Обычно карбаматные группы представляют собой (пропоксикарбонил)амино или (бензилоксикарбонил)амино. Одна карбаматная группа представляет собой (бензилоксикарбонил)амино.

Используемый в настоящем документе термин "алканоиламино" представляет собой группу формулы  $-NHC(=O)R^k$ , где  $R^k$  представляет собой алкильную группу, определенную выше.

Используемый в настоящем документе термин "(арилкарбонил)амино" представляет собой группу формулы  $NHC(=O)R^m$ , где  $R^m$  представляет собой арильную группу, определенную выше. Одним (арилкарбонил)амино является бензоиламино.

Обычно  $R^1$  представляет собой водород;  $C_{1-10}$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксид, циано, метилтио, фенилом или 4-хлорфенокси; гидроксид;  $C_{3-6}$ циклоалкил; галоген; сложный эфир; амидо; нитро; циано; amino; фенил; алкилтио; алкилсульфонил; алкилсульфинил; гетероцикл, незамещенный или замещенный алкильными группами; или гуанидин.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород; метил; этил; изопропил; н-пропил; циклопропил; н-бутил; изобутил; трет-бутил; 1-этилпропил; 2,4,4-триметилпентил; гидроксиметил; хлорметил; трифторметил; 2,2,2-трифторэтил; цианометил; 2-(метилтио)этил; хлор; бром; нитро; циано; amino; аминокарбонил; метоксикарбонил; метилтио; метилсульфонил; метилсульфонил; фенил; 2-фурил; 3-фурил; 1Н-пиррол-2-ил; 1-метил-1Н-пиррол-2-ил; 2-тиенил; 1Н-пиразол-3-ил; 1,2,3-тиадиазол-4-ил или 1Н-имидазол-2-ил. Более предпочтительно  $R^1$  представляет собой водород; метил; этил; изопропил; н-пропил; н-бутил; метилтио; нитро; циано; amino; хлор или 1Н-пиррол-2-ил. Наиболее предпочтительно  $R^1$  представляет собой водород; метил; метилтио; нитро; циано; amino или хлор.

Обычно,  $R^2$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксид, алканоиламино или бензоиламино; галоген; сложный эфир; циано; алкилкарбамат; [(N-метокси-N-метил)амино]карбонил. Предпочтительно  $R^2$  представляет собой водород; метил; гидроксиметил; (ацетиламино)метил; (пропиониламино)метил; (бензоиламино)метил; [(бензилокси)карбонил]амино; хлор или циано. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой водород; хлор или циано.

Обычно  $R^3$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксид; галоген; сложный эфир или циано. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой водород; гидроксиметил; хлор; циано. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой водород или циано. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой водород.

Обычно  $R^4$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный или замещенный атомами галогена;  $C_{2-4}$ алкенил, замещенный атомами галогена, или фенильную группу, незамещенную или замещенную азидо или/и атомами галогена. Предпочтительно  $R^4$  представляет собой водород; н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 4-хлорфенил; 4-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 3,4-дифторфенил; 3-хлор-4-фторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил; 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил. Более предпочтительно  $R^4$  представляет собой водород; н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 4-хлорфенил; 4-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 3,4-дифторфенил; 3-хлор-4-фторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительно  $R^4$  представляет собой н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

Обычно  $R^{4a}$  представляет собой водород.

Обычно  $R^5$  представляет собой водород.

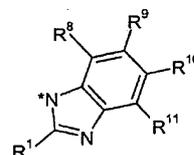
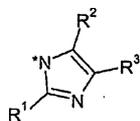
Обычно  $R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-10}$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксид или азидо.

Предпочтительно  $R^6$  представляет собой водород или азидометил. Более предпочтительно  $R^6$  представляет собой водород.

Обычно  $R^7$  представляет собой водород.

Согласно другим вариантам осуществления  $R^6$  и  $R^7$  связаны с образованием циклопропила.

Согласно другим вариантам осуществления  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



Обычно  $R^8$  представляет собой водород.

Обычно  $R^9$  представляет собой водород; галоген;  $C_{1-3}$ алкил или алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^9$  представляет собой водород; метил; хлор или метокси. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^9$  представляет собой водород.

Обычно  $R^{10}$  представляет собой водород; галоген; циано;  $C_{1-3}$ алкил, незамещенный или замещенный атомами галогена; или алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{10}$  представляет собой метил; водород; трифторметил; фтор; циано или метокси. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{10}$  представляет собой водород; трифторметил; фтор или циано.

Обычно  $R^{11}$  представляет собой водород.

Согласно другим вариантам осуществления  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл



Обычно  $R^{12}$  представляет собой водород или галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^{12}$  представляет собой водород, хлор или фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{12}$  представляет собой водород.

Обычно  $R^{13}$  представляет собой водород;  $C_{1-3}$ алкил; галоген или тиазолил, незамещенный или замещенный алкильными группами, такой как метилтиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{13}$  представляет собой водород; хлор; бром или метил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{13}$  представляет собой хлор, бром или метил.

Обычно  $R^{14}$  представляет собой водород.

Обычно  $R^{15}$  представляет собой водород.

Согласно общему варианту осуществления настоящего изобретения соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой соединения, в которых

$R^1$  выбирают из водорода;  $C_{1-10}$ алкила, незамещенного или замещенного галогеном, гидрокси, циано, метилтио, фенилом или 4-хлорфенокси;  $C_{3-6}$ циклоалкила; галогена; сложного эфира; амидо; нитро; циано; amino; фенила; алкилтио; алкилсульфонила; алкилсульфинила; гетероцикла, незамещенного или замещенного алкильной группой; или гуанидина;

$R^2$  выбирают из водорода;  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного или замещенного гидрокси, алканоиламино или бензоиламино; галогена; сложного эфира; циано; алкилкарбамата или [(N-метокси-N-метил)амино]карбонила;

$R^3$  выбирают из водорода;  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного или замещенного гидрокси; галогена; сложного эфира или циано;

$R^4$  выбирают из водорода;  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного или замещенного атомами галогена;  $C_{2-4}$ алкенила, замещенного атомами галогена, или фенильной группой, незамещенной или замещенной азидо или/и атомами галогена;

$R^{4a}$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^6$  выбирают из водорода или  $C_{1-10}$ алкила, незамещенного или замещенного гидрокси или азидо;

$R^7$  представляет собой водород или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны с образованием циклопропила; или  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1H-бензимидазольный цикл

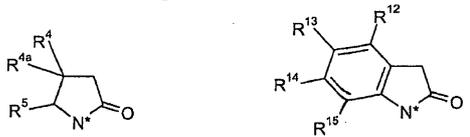


$R^8$  представляет собой водород;

$R^9$  выбирают из водорода; галогена;  $C_{1-3}$ алкила; алкокси;

$R^{10}$  выбирают из водорода; галогена; циано или  $C_{1-3}$ алкила, незамещенного или замещенного атомами галогена; или алкокси;

$R^1$  представляет собой водород; или  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2H-индол-2-оновый цикл

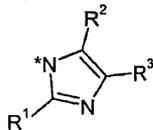


$R^{12}$  выбирают из водорода или галогена;

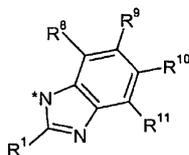
$R^{13}$  выбирают из водорода;  $C_{1-3}$ алкила; галогена; тиазолила, незамещенного или замещенного алкильными группами, такого как метилтиазолил;

$R^{14}$  представляет собой водород;

$R^{15}$  представляет собой водород; при условии, что  $R^4$  отличен от водорода, если



представляет собой группу формулы

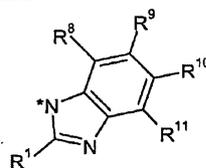
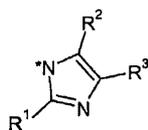


Согласно некоторому варианту осуществления изобретения соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединения, в которых

$R^1$  выбирают из водорода; метила; этила; изопропила; н-пропила; циклопропила; н-бутила; изобутила; трет-бутила; 1-этилпропила; 2,4,4-триметилпентила; трифторметила; 2,2,2-трифторэтила; гидроксиметила; хлорметила; цианометила; 2-(метилтио)этила; хлора; брома; нитро; циано; amino; аминокарбонила; метоксикарбонила; метилтио; метилсульфинила; метилсульфонила; фенила; 2-фурила; 3-фурила; 1Н-пиррол-2-ила; 1-метил-1Н-пиррол-2-ила; 2-тиенила; 1Н-пирразол-3-ила; 1,2,3-тиадиазол-4-ила или 1Н-имидазол-2-ила;

$R^2$  выбирают из водорода; метила; гидроксиметила; (ацетиламино)метила; (пропиониламино)метила; (бензоиламино)метила; (бензилоксикарбонил)амино; хлора или циано;

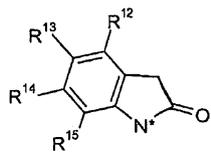
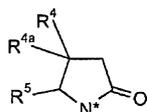
$R^3$  выбирают из водорода; гидроксиметила; хлора; циано; или  $R^2$  и  $R^3$  могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



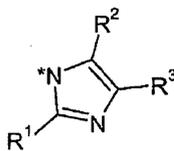
$R^8$  представляет собой водород;

$R^9$  выбирают из водорода; метила; хлора; метокси;

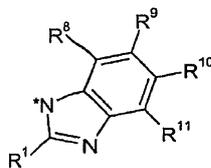
$R^{10}$  выбирают из метила; водорода; трифторметила; фтора; циано; или метокси; R представляет собой водород;  $R^4$  выбирают из водорода; н-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 4-хлорфенила; 4-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 3,4-дифторфенила; 3-хлор-4-фторфенил-2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила; 3-азидо-2,4-дифторфенила или 3-азидо-2,4,6-трифторфенила;  $R^{4a}$  представляет собой водород;  $R^5$  представляет собой водород; или  $R^4$ ,  $R^{4a}$  и  $R^5$  могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



$R^{12}$  выбирают из водорода; хлора; фтора;  $R^{13}$  выбирают из водорода; хлора; брома; метила;  $R^{14}$  представляет собой водород;  $R^{15}$  представляет собой водород;  $R^6$  выбирают из водорода; азидометила;  $R^7$  представляет собой водород; или  $R^6$  и  $R^7$  связаны с образованием циклопропила при условии, что  $R^4$  отличен от водорода, если



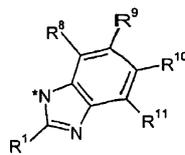
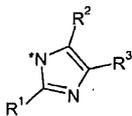
представляет собой группу формулы



Согласно одному варианту осуществления изобретения соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой соединения, в которых

$R^1$  выбирают из водорода; метила; этила; изопропила; н-пропила; н-бутила; метилтио; нитро; циано;

амино; хлора или 1Н-пиррол-2-ила; R<sup>2</sup> выбирают из водорода; хлора; циано; R<sup>3</sup> выбирают из водорода; циано; или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут образовывать вместе с имидазольным кольцом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



R<sup>8</sup> представляет собой водород;

R<sup>9</sup> представляет собой водород;

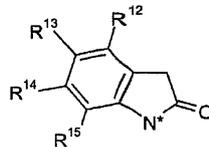
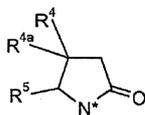
R<sup>10</sup> выбирают из водорода; трифторметила; фтора; циано;

R<sup>11</sup> представляет собой водород;

R<sup>4</sup> выбирают из водорода; n-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 4-хлорфенила; 4-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 3,4-дифторфенила; 3-хлор-4-фторфенила; 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила или 3-азидо-2,4-дифторфенила;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород;

R<sup>5</sup> представляет собой водород; или R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>5</sup> могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



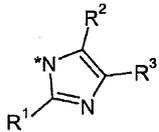
в котором R<sup>12</sup> представляет собой водород;

R<sup>13</sup> выбирают из метила; хлора; брома;

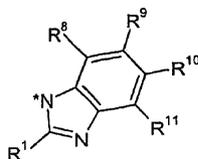
R<sup>14</sup> представляет собой водород;

R<sup>15</sup> представляет собой водород; R<sup>6</sup> представляет собой водород;

R<sup>7</sup> представляет собой водород; при условии, что R<sup>4</sup> отличен от водорода, если



R<sup>11</sup> представляет собой группу формулы



Согласно одному варианту осуществления изобретения соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой соединения, в которых

R<sup>1</sup> выбирают из водорода; метила; метилтио; нитро; циано; амино; хлора;

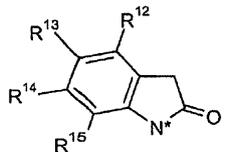
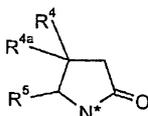
R<sup>2</sup> выбирают из водорода; хлора; циано;

R<sup>3</sup> представляет собой водород;

R<sup>4</sup> выбирают из n-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила; 3-азидо-2,4-дифторфенила;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород;

R<sup>5</sup> представляет собой водород; или R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>5</sup> могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым кольцом следующий 1,3-дигидро-2Н-индол-2-оновый цикл



R<sup>12</sup> представляет собой водород;

R<sup>13</sup> выбирают из хлора; брома; метила;

R<sup>14</sup> представляет собой водород; R<sup>15</sup> представляет собой водород;

R<sup>6</sup> представляет собой водород;

R<sup>7</sup> представляет собой водород.





зимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 2-бутил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(5-фтор-2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой: 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторметил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил)метил]-1Н-имидазол-2-карбонитрил; 1-[(2-амино-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-2-он; 1-[(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-1-ил]метил}-1Н-имидазол-5-карбонитрил; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

Некоторые соединения представляют собой: (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он; 4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)пирролидин-2-он.

Форма кислотного аддитивного соли соединения формулы I, которая встречается в своей свободной форме в виде основания, может быть получена путем обработки свободного основания соответствующей кислотой, например, неорганической кислотой, такой как галогенводородная, например, соляная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п.; или органической кислотой, такой как, например, уксусная, трифторуксусная, гидроксидуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, цикламная, салициловая, пара-аминосалициловая, памоная и т.п.

Соединения формулы I, содержащие протоны кислоты, могут быть преобразованы до их терапевтически активных нетоксичных форм основно-аддитивных солей, например, солей металлов или аминов, путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие формы основных солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, соли N-метил-D-глюкамина, гидрамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

И наоборот, указанные формы солей могут быть преобразованы до свободных форм путем обработки соответствующим основанием или кислотой.

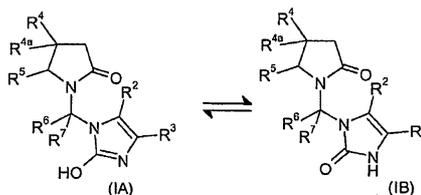
Соединения формулы I и их соли могут находиться в форме сольвата, который включен в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Многие из соединений формулы I и некоторые из их интермедиатов содержат в своей структуре, по меньшей мере, один стереогенный центр. Этот стереогенный центр может присутствовать в R или S конфигурации, причем указанные символы R и S используются в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Настоящее изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений формулы I, или их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров).

Некоторые из соединений формулы I также могут существовать в таутомерных формах. Такие формы, даже точно не обозначенные в указанной выше формуле, подлежат включению в объем настоящего изобретения.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение также относится к соединениям формулы IA и их таутомерной форме IB

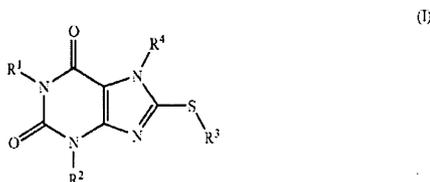


Что касается приведенных в настоящем изобретении ссылок на соединение или соединения, то подразумевается, что оно охватывает такое соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смеси, если только особо не приводится ссылка на конкретную изомерную форму.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных полиморфных формах. Даже точно не обозначенные в указанной выше формуле, такие формы подлежат включению в объем настоящего изобретения.

В объем настоящего изобретения также включены пролекарственные формы соединений формулы I и их различные подварианты и подгруппы.

xii) Опубликованная заявка на патент США № 20090018148. Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, характеризующимся формулой I, их энантиомерам, диастереоизомерам и их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров), или их фармацевтически приемлемым солям



где

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$  или бензильную группу;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем,  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом;

$R^5$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, в которых

если  $R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой метил,  $R^3$  представляет собой  $-CHR^5R^6$ ,  $R^6$  представляет собой этоксикарбонил, и  $R^5$  представляет собой этил, то  $R^4$  отличен от метила, н-пропила, изопропила, н-пентила, н-гептила, 3-бромбензила, 4-хлорбензила, 4-метилбензила или 2-фенилэтила;

если  $R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой метил,  $R^3$  представляет собой бензил, то  $R^4$  отличен от изопропила, н-бутила, 3-метилбутила, бензила, фенилэтила или 3-фенилпропила;

если  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой метил,  $R^3$  представляет собой бензил, то  $R^4$  отличен от метила, 3-метилбутила, бензила, 3-фенилпропила или 4-хлорфенилметила;

В заключение рассматривается 8-(2-хлор-бензилсульфанил)-3-метил-7-октил-3,7-дигидропурин-2,6-дион.

Обычно, если  $R^3$  представляет собой бензильную группу, то  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

Обычно, если  $R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$ , то  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" представляет собой группу, которая представляет собой насыщенные, одновалентные углеводородные радикалы, содержащие прямые (неразветвленные) или разветвленные фрагменты, или их сочетания, и содержащие 1-8 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода; более предпочтительно, алкильные группы содержат 1-4 атома углерода. Алкильные фрагменты могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, циано, этинила, алкоксикарбонила, ацила, арила или гетероцикла. Алкильные фрагменты могут быть необязательно замещены циклоалкилом, определенным ниже. Предпочтительные алкильные группы согласно настоящему изобретению представляют собой метил, цианометил, этил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфанил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Более предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-

пропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-бутил, 3-пентил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Наиболее предпочтительные алкильные группы представляют собой метил, этил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" представляет собой одновалентную группу с 3-8, предпочтительно 3-6, атомами углерода, полученную из насыщенного циклического углеводорода, которая может быть замещена любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкильной группой согласно настоящему изобретению является циклогексил.

Используемый в настоящем документе термин "арил" определен как фенильная группа, необязательно замещенная 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, amino, нитро, алкокси или аминсульфонил. Предпочтительные арильные группы представляют собой фенил, 2-бромфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3-метоксифенил, 3-нитрофенил, 3-аминофенил или 4-(аминсульфонил)фенил.

Используемый в настоящем документе термин "фенил" представляет собой ароматическую углеводородную группу формулы  $-C_6H_5$ .

Используемый в настоящем документе термин "бензильная группа" представляет собой группу формулы  $-CH_2$ -арил. Предпочтительные бензильные группы представляют собой бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил или 4-(аминсульфонил)бензил. Более предпочтительно бензильные группы представляют собой бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или 3-аминобензил. Согласно некоторым вариантам осуществления, бензильные группы представляют собой 3-метоксибензил или 3-нитробензил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" представляет собой атом фтора, хлора, брома или йода. Согласно некоторым вариантам осуществления, галоген представляет собой бром.

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" представляет собой группу формулы  $-OH$ .

Используемый в настоящем документе термин "циано" представляет собой группу формулы  $-CN$ .

Используемый в настоящем документе термин "амино" представляет собой группу формулы  $-NH_2$ .

Используемый в настоящем документе термин "этинил" представляет собой группу формулы  $-C\equiv CH$ .

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" представляет собой группу формулы  $-OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой алкильную группу, определенную выше. Согласно некоторым вариантам осуществления алкоксигруппа представляет собой метокси.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" представляет собой группу формулы  $-NO_2$ .

Используемый в настоящем документе термин "амидо" представляет собой группу формулы  $-C(=O)NH_2$ .

Используемый в настоящем документе термин "ацил" представляет собой группу формулы  $-C(=O)R^b$ , где  $R^b$  представляет собой алкильную группу, определенную выше. Согласно некоторым вариантам осуществления, ацильная группа представляет собой ацетил ( $-C(=O)Me$ ).

Используемый в настоящем документе термин "алкоксикарбонил (или сложный эфир)" представляет собой группу формулы  $-COOR^c$ , где  $R^c$  представляет собой алкильную группу; при условии, что  $R^c$  не представляет собой алкил,  $\alpha$ -замещенный гидрокси. Согласно некоторым вариантам осуществления, алкоксикарбонильная группа представляет собой этоксикарбонил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" представляет собой 5-членное кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранные из O или N. Гетероцикл может быть замещен одним или двумя  $C_{1-4}$ алкилами или нитро. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероциклы представляют собой (3,5-диметилизоксазол-4-ил) или (5-нитро-2-фурил).

Наиболее предпочтительно, гетероцикл представляет собой (5-нитро-2-фурил).

Как правило,  $R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил. Обычно,  $R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный гидрокси алкокси, циано, этинилом, алкоксикарбонилем или ацилом. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^1$  представляет собой водород, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-пентил или н-гексил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород.

Как правило,  $R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил. Обычно  $R^2$  представляет собой водород или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой водород, метил или н-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^2$  представляет собой метил.

Как правило,  $R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$  или бензильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил.

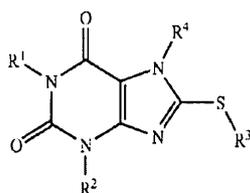
Как правило,  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем,  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом. Обычно  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный циклогексилем, фенилом, бромфенилом, аминифенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминосульфониленом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилем. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^4$  представляет собой *n*-бутил, изобутил, *n*-пентил, *n*-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфонилен)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой *n*-бутил, *n*-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Как правило,  $R^5$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил. Обычно  $R^5$  представляет собой незамещенный  $C_{2-4}$ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^5$  представляет собой этил.

Как правило,  $R^6$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ . Обычно  $R^6$  представляет собой незамещенный  $C_{2-4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^6$  представляет собой этил, амидо или этоксикарбонил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^6$  представляет собой этоксикарбонил.

Как правило,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил. Обычно  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^7$  представляет собой этил.

Обычно изобретение относится к соединениям, характеризующимся формулой I, их энантиомерам, диастереоизомерам и их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров), или их фармацевтически приемлемым солям



(I)

где

$R^1$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный гидроксильной, алкоксильной, циано, этинильной, алкоксикарбонильной или ацильной группой;

$R^2$  представляет собой водород или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$  или бензильную группу;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный циклогексильной, фенильной, бромфенильной, аминифенильной, метоксифенильной, нитрофенильной, аминосульфониленом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонильной группой;

$R^5$  представляет собой незамещенный  $C_{2-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой незамещенный  $C_{2-4}$ алкил, амидо или  $-COOR^7$ ;

$R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

при условии, что если  $R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой метил,  $R^3$  представляет собой  $-CHR^5R^6$ ,  $R^6$  представляет собой этоксикарбонил и  $R^5$  представляет собой этил, то  $R^4$  отличен от *n*-пропила, изопропила, *n*-пентила, *n*-гептила, 3-бромбензила, 4-хлорбензила, 4-метилбензила или 2-фенилэтила.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления, в случае, если  $R^3$  представляет собой бензильную группу, то  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем. Согласно вышеуказанному варианту осуществления в случае, если  $R^3$  представляет собой группу формулы  $-CHR^5R^6$ , то  $R^4$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

Согласно одному варианту осуществления  $R^1$  представляет собой водород, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, *n*-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, *n*-пентил или *n*-гексил;

$R^2$  представляет собой водород, метил или *n*-бутил;

$R^3$  представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

$R^4$  представляет собой *n*-бутил, изобутил, *n*-пентил, *n*-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфонилен)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что если  $R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой метил и  $R^3$  представ-

ляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил, то R<sup>4</sup> отличен от н-пентила, 3-бромбензила или 2-фенилэтила.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления, в случае, если R<sup>3</sup> представляет собой 3-бромбензил, то R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилком.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления, в случае, если R<sup>3</sup> представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то R<sup>4</sup> отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления R<sup>1</sup> представляет собой водород, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил;

R<sup>2</sup> представляет собой метил;

R<sup>3</sup> представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

R<sup>4</sup> представляет собой н-бутил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что если R<sup>1</sup> представляет собой водород, R<sup>2</sup> представляет собой метил и R<sup>3</sup> представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил, то R<sup>4</sup> отличен от 3-бромбензила.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления, в случае, если R<sup>3</sup> представляет собой 3-бромбензил, то R<sup>4</sup> представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил.

Согласно вышеуказанному варианту осуществления, в случае, если R<sup>3</sup> представляет собой 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то R<sup>4</sup> отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

Согласно одному варианту осуществления R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> представляет собой метил; R<sup>3</sup> представляет собой 1-(этоксикарбонил)пропил; и R<sup>4</sup> представляет собой 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R<sup>2</sup> представляет собой метил, R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>2-4</sub>-алкил, R<sup>6</sup> представляет собой амидо или -COOR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой метил или этил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой этил-2-[(7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(2-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-оксопропил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(4-(аминосульфони)л)бензил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(4-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(циклогексилметил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(1-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(2-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[3,5-диметилизоксазол-4-ил]метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[1,7-дигексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[3-метил-2,6-диоксо-1,7-дипентил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; 2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутанамид; 2-[[7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[[1-этилпропил]тио]-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурина-2,6-дион; этил-2-[[8-[(3-бромбензил)тио]-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурин-7-ил]тио]бутаноат и этил-2-[[7-изобутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения представляют собой: этил-2-[[7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио]бутаноат; этил-2-[[7-(3-

бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил-2-{{7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил-2-{{3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил-2-{{7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил-2-{{7-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил-2-{{3-метил-7-((5-нитро-2-фурил)метил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил-2-{{7-(7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил-2-{{7-(7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; 2-{{7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-{{(1-этилпропил)тио}-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурина-2,6-дион и этил-2-{{8-{{(3-бромбензил)тио}-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурина-7-ил}бутаноат.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой: этил-2-{{7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил-2-{{3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат и этил-2-{{3-метил-7-((5-нитро-2-фурил)метил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат.

Форма кислотной аддитивной соли соединения формулы I, которое встречается в своей свободной форме в виде основания, может быть получена путем обработки свободного основания соответствующей кислотой, например, неорганической кислотой, такой как галогенводородная, например, соляная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п.; или органической кислотой, такой как, например, уксусная, трифторуксусная, гидроксидуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, цикламвая, салициловая, пара-аминосалициловая, памова и т.п.

Соединения формулы I, содержащие протоны кислоты, могут быть преобразованы до их терапевтически активных нетоксичных форм основно-аддитивных солей, например, солей металлов или аминов, путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие формы основных солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, соли N-метил-D-глюкамина, гидрабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

И наоборот, указанные формы солей могут быть преобразованы до свободных форм путем обработки соответствующим основанием или кислотой.

Соединения формулы I и их соли могут находиться в форме сольвата, который включен в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Многие из соединений формулы I и некоторые из их интермедиатов содержат в своей структуре, по меньшей мере, один стереогенный центр. Этот стереогенный центр может присутствовать в R или S конфигурации, причем указанные символы R и S используются в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Настоящее изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений формулы I, или их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров).

Что касается приведенных в настоящем изобретении ссылок на соединение или соединения, то подразумевается, что оно охватывает такое соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смеси, если только особо не приводится ссылка на конкретную изомерную форму.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных полиморфных формах. Даже точно не обозначенные в указанной выше формуле, такие формы подлежат включению в объем настоящего изобретения.

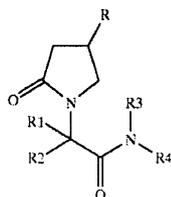
xiii) Патент США № 7465549

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения содержит необязательно замещенные N-алкилированные 2-оксопирролидиновые производные. Согласно некоторым вариантам осуществления, указанные соединения представляют собой алкиламидные производные, замещенные в 4-м и/или 5-м положениях пирролидинового кольца. Примеры необязательно замещенных N-алкилированных 2-оксопирролидиновых производных включают без ограничения такие соединения, как (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидинил]бутанамид, (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамид, (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидинил]бутанамид и (2S)-2-[4-(3-азидофенил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутанамид.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения дополнительно включают необязательно замещенные N-алкилированные 2-оксопиперидинильные производные. Согласно некоторым вариантам осуществления указанные соединения представляют собой алкиламидные производные, замещенные в 4-м и/или 5-м и/или 6-м положениях 2-оксопиперидинового кольца. Примеры необязательно замещенных N-алкилированных 2-оксопирролидиновых производных включают без ограничения соединения, такие как соединения, перечисленные в международной патентной заявке PCT/EP 02/05503, такие как (2S)-2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, (2S)-2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пипе-

ридирил]бутанамид, 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил)бутанамид, (2S)-2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид и (2S)-2-[4-(2-фтор-2-метилпропил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамид.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения включают любое ацетамовое соединение формулы I в рацемической или изомерной форме, или его фармацевтически приемлемую соль



где

R представляет собой водород или гидроксильную группу;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляют собой водород или алкильную группу из 1-4 атомов углерода; и

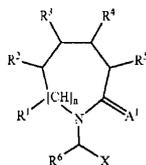
R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляют собой водород, алкильную группу из 1-4 атомов углерода или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, где n равно 1, 2 или 3, и R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой водород или алкильную группу из 1-4 атомов углерода.

Пример такого ацетамового соединения включает без ограничения соединения формулы I, в котором R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляют собой водород, 2-оксопирролидинацетамид, известный под непатентованным названием пирацетам, описанный в патентах Великобритании №№ 1039113 и 1309692.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения также включают необязательно замещенные N-алкилированные 2-оксоазепанильные производные. Предпочтительно такие соединения представляют собой алкаламидные производные, замещенные в 4-м и/или 5-м и/или 6-м и/или 7-м положениях 2-оксоазепанильного кольца. Примеры необязательно замещенных N-алкилированных 2-оксоазепанильных производных включают без ограничения соединения, такие как перечисленные в международной патентной заявке PCT/EP 02/05503, такие как 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид.

xiv) Опубликованная заявка на патент США № 2006258704

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы I



где

n равно 0 или 1, в результате чего R<sup>1</sup> отсутствует, если n=0, и R<sup>1</sup> присутствует, если n=1;

A<sup>1</sup> представляет собой атом кислорода или серы;

X представляет собой -COR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -CO-R<sup>10</sup> или CN;

R<sup>1</sup> (при наличии), R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, тиол, амино, нитро, нитроокси, циано, азидо, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, эфир, арил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, аминопроизводное, ацилпроизводное, сульфонилпроизводное или сульфинилпроизводное,

при условии, что по меньшей мере один из заместителей R, выбранный из R<sup>1</sup> (при наличии), R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup>, не представляет собой водород;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, алкил, арил или -CH<sub>2</sub>-R<sup>6a</sup>, где R<sup>6a</sup> представляет собой арил, гетероцикл, галоген, гидроксильную группу, амино, нитро или циано;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород, гидроксильную группу, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

R<sup>10</sup> представляет собой водород, гидроксильную группу, тиол, галоген, алкил, арил, гетероцикл или тиопроизводное;

их фармацевтически приемлемым солям, геометрическим изомерам (включая цис- и транс-, Z и E изомеры), энантиомерам, диастереоизомерам и их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров).

В вышеуказанной формуле по меньшей мере один из заместителей R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> отличен от водорода. Некоторые незамещенные соединения перечислены в патентах США №№ 54 68733 и 5516759. В патенте США № 5468733 раскрыты нециклические производные замещенного 2-оксо-1-пирролидинила и 2-оксо-1-пиперидинила в качестве ингибиторов белка онкогена Ras. В частности, указанные соединения блокируют способность Ras превращать нормальные клетки в раковые клетки, а потому могут быть включены в различные химиотерапевтические композиции для лечения рака.

Патент США № 5516759 относится к ациклическим замещенным 2-оксо-1-пирролидинильным, 2-оксо-1-пиперидинильным и азепанильным производным, присутствующим в N-конце додеканпептидов, обладающих антагонистической активностью в отношении LHRH (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона). Такие антагонисты LHRH применимы при лечении различных состояний, при которых подавление половых стероидных гормонов играет ключевую роль, включая контрацепцию, задержку полового созревания, лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и т.д.

В изложенных ниже определениях, если не указано иное, то  $R^{11}$  и  $R^{12}$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой амидо, алкил, алкенил, алкинил, ацил, сложный эфир, эфир, арил, аралкил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, ацилпроизводное, аминопроизводное, сульфонилопроизводное или сульфинилопроизводное, каждый из которых необязательно замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из низшего алкила или других групп, описанных ниже в качестве заместителей алкила.

Используемый в настоящем документе термин "оксипроизводное" определен как включающий -O- $R^{11}$  группы, где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "оксипроизводного". Неограничивающие примеры включают алкокси, алкенилокси, алкинилокси, ацилокси, сложный оксифир, оксиамидо, алкилсульфилокси, алкилсульфинилокси, арилсульфилокси, арилсульфинилокси, арилокси, аралкокси или гетероциклокси, такие как пентилокси, аллилокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, 2-нафтилокси, 2-пиридилокси, метилendiокси, карбонат.

Используемый в настоящем документе термин "тиопроизводное" определен как включающий -S- $R^{11}$  группы, где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "тиопроизводного".

Неограничивающие примеры включают алкилтио, алкенилтио, алкинилтио и арилтио.

Используемый в настоящем документе термин "аминопроизводное" определен как включающий -NHR<sup>11</sup> или -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> группы, где значения  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены выше. Неограничивающие примеры представляют собой моно- или диалкил-, алкенил-, алкинил- и ариламино или смешанные amino.

Используемый в настоящем документе термин "ацилпроизводное" представляет собой радикал, полученный из карбоновой кислоты, а потому определен как включающий группы формулы  $R^{11}$ -CO-, где значение  $R^{11}$  определено выше, и также может представлять собой водород. Предпочтительными являются ацилпроизводные формулы -COR<sup>11</sup>, где  $R^{11}$  выбирают из водорода, C<sub>1-12</sub>алкила, C<sub>2-12</sub>алкенила, C<sub>2-12</sub>алкенила, гетероцикла и арила. Неограничивающие примеры представляют собой формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, лауроил, гептандиоил, циклогексанкарбонил, кротоноил, фумароил, акрилоил, бензоил, нафтоил, фууроил, никотиноил, 4-карбоксивутианоил, оксалил, этоксалил, цистеинил, оксамоил.

Используемый в настоящем документе термин "сульфонилпроизводное" определен как включающий группу формулы -SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>, где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "сульфонилпроизводного". Неограничивающие примеры представляют собой алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил и арилсульфонил.

Используемый в настоящем документе термин "сульфинилпроизводное" определен как включающий группу формулы -SO-R<sup>11</sup>, где значение  $R^{11}$  определено выше, за исключением "сульфинилпроизводного". Неограничивающие примеры представляют собой алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил и арилсульфинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" определен как включающий насыщенные, одновалентные углеводородные радикалы, содержащие разветвленные, неразветвленные или циклические фрагменты или их сочетания, и, как правило, содержащие 1-20 атомов углерода, наиболее часто 1-12 атомов углерода, предпочтительно 1-7 атомов углерода для нециклического алкила и 3-7 атомов углерода для циклоалкила (если не указано иное, то в указанных двух предпочтительных случаях "низший алкил"), каждый из которых необязательно замещен предпочтительно 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, тиола, amino, нитро, циано, тиоцианато, ацила, ацилокси, сульфонилопроизводного, сульфинилопроизводного, алкиламино, карбокси, сложного эфира, эфира, амидо, азидо, циклоалкила, сульфоновой кислоты, сульфонида, тиопроизводного, алкилтио, сложного оксифира, оксиамидо, гетероцикла, винила, алкокси (предпочтительно C<sub>1-5</sub>), арилокси (предпочтительно C<sub>6-10</sub>) и арила (предпочтительно C<sub>6-10</sub>).

Согласно некоторым вариантам осуществления, представлены алкильные группы, содержащие 1-7 атомов углерода, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила. Наиболее предпочтительными являются C<sub>1-4</sub>алкил и C<sub>3-7</sub>циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими гидрокси, галогенами, низшими алкилами или/и азидо.

Согласно некоторым вариантам осуществления, алкильные группы представляют собой гидроксиметил, пропил, бутил, 2,2,2-трифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, циклопропилметил, йодметил, азидометил, 2,2-дифторпропил, 2-йод-2,2-дифторэтил.

Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин "низший алкил" относится к C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-насыщенному неразветвленному, разветвленному или циклическому углеводороду. Неограничивающие примеры представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил, цик-

лопропил, циклопентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, необязательно замещенный любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из групп, описанных выше для алкильных групп. Предпочтительно, низший алкил представляет собой метил.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" определен как включающий как разветвленные, так и неразветвленные, ненасыщенные углеводородные радикалы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь, и необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидроксид, тиола, аминоксид, тиоцианата, азидо, алкилтио, циклоалкила, ацила, нитро, циано, арила и гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления, алкенильные группы представляют собой  $C_2$ - $C_{12}$ -алкенилы, в частности  $C_{2-6}$ -алкенилы, такие как этенил (=винил), 1-метил-1-этенил, 2,2-диметил-1-этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (=аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил и т.п., необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила. Наиболее предпочтительным является винил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, или/и низший алкил, и в частности 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил и 2,2-дихлорвинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" определен как включающий одновалентный, разветвленный или неразветвленный углеводородный радикал, содержащий, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь, например, этинил, 2-пропинил (=пропаргил) и т.п., и необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидроксид, тиола, аминоксид, нитро, циано, арила, гетероцикла, тиоцианата, азидо, алкилтио, алкила и ацила.

Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительные алкинильные группы представляют собой  $C_{2-12}$ -алкинил, в частности  $C_{2-6}$ -алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, ацила, арила, такого как фенил и алкил, предпочтительно циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительными являются этинил, пропинил и бутинил, необязательно замещенные низшим алкилом или/и галогеном, и в частности 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил и 3,3,3-трифтор-1-пропинил.

При наличии в качестве мостиковых групп, алкил, алкенил и алкинил представляют собой неразветвленные или разветвленные  $C_{1-12}$ , предпочтительно  $C_{1-4}$ , -алкиленовые или  $C_{2-12}$ , предпочтительно  $C_{2-4}$ , -алкениленовые или -алкиниленовые фрагменты соответственно.

Если не указано иное, то группы, в которых разветвленные производные традиционно содержат префиксы, такие как "н", "втор", "изо" и т.п. (например, "н-пропил", "втор-бутил"), находятся в н-форме.

Используемый в настоящем документе термин "арил" определен как включающий органический радикал, полученный путем удаления одного атома водорода из ароматического углеводорода, состоящего, по меньшей мере, из одного кольца, наиболее часто 1-3 колец, и обычно содержащего 6-30 атомов углерода, такой как фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, тиола, аминоксид, нитро, циано, ацила, ацилокси, сульфонил, сульфенил, алкиламино, карбокси, сложного эфира, эфира, амидо, азидо, сульфоно-вой кислоты, сульфонида, алкилсульфонил, алкилсульфенил,  $C_{1-6}$ -алкилтио, сложного оксифира, оксиамидо, арила,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{6-10}$ -арилокси,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила. Арильные радикалы предпочтительно являются моноциклическими или бициклическими, содержащими 6-10 атомов углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, аминоксид,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила, сульфонил и фенила.

Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, низшими алкилами, азидо или нитро, такой как 3-хлорфенил и 3-азидофенил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" включает атом Cl, Br, F, I.

Используемый в настоящем документе термин "гидроксид" представляет собой группу формулы -OH.

Используемый в настоящем документе термин "тиол" представляет собой группу формулы -SH.

Используемый в настоящем документе термин "циано" представляет собой группу формулы -CN.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" представляет собой группу формулы -NO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "нитроокси" представляет собой группу формулы -ONO<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "амино" представляет собой группу формулы -NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "азидо" представляет собой группу формулы -N<sub>3</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "карбокси" представляет собой группу формулы -COOH.

Используемый в настоящем документе термин "сульфоно-вая кислота" представляет собой группу

формулы  $-\text{SO}_3\text{H}$ .

Используемый в настоящем документе термин "сульфонамид" представляет собой группу формулы  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

Используемый в настоящем документе термин "сложный эфир" определен как включающий группу формулы  $-\text{COO}-\text{R}^{11}$ , где значение  $\text{R}^{11}$  определено выше, за исключением оксипроизводного, тиопроизводного или аминопроизводного. Предпочтительными являются сложные эфиры формулы  $-\text{COOR}^{11}$ , где  $\text{R}^{11}$  выбирают из  $\text{C}_{1-12}$ алкила,  $\text{C}_{2-12}$ алкенила,  $\text{C}_{2-12}$ алкинила и арила. Наиболее предпочтительными являются сложные эфиры, где  $\text{R}^{11}$  представляет собой низший алкил, в частности метил.

Используемый в настоящем документе термин "простой эфир" определен как включающий группу, выбранную из  $\text{C}_{1-50}$ неразветвленных или разветвленных алкильных, или  $\text{C}_{2-50}$ неразветвленных или разветвленных алкенильных или алкинильных групп, или их сочетания, прерываемых одним или несколькими атомами кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "амидо" определен как включающий группу формулы  $-\text{CONH}_2$  или  $-\text{CONHR}^{11}$  или  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ , где значения  $\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{12}$  определены выше.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" определен как включающий ароматический или неароматический циклический алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент, определенный выше, содержащий, по меньшей мере, один атом O, S и/или N, прерываемый карбоциклической кольцевой структурой, и один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть необязательно заменен карбонилем, и он необязательно замещен любой подходящей группой, включая без ограничения один или несколько фрагментов, выбранных из низшего алкила, или других групп, как описано выше для алкильных групп. Неограничивающие примеры гетероциклических соединений представляют собой пиридил, фурил, пирролил, тиенил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, хиназолинил, хинолизинил, нафтиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, пиазолил, индолил, индолизинил, пуринил, изоиндолил, карбазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиоморфолинил, тиено(2,3-b)фуранил, фуропиранил, бензофуранил, бензоксепинил, изооксазолил, оксазолил, тиантренил, бензотиазолил или бензоксазолил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, 1-оксидопиридил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, фенотиазинил, фуразанил, бензодиоксолил, изохроманил, индолинил, ксантенил, гипоксантинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацилил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиазолопиримидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолинил, морфолино, морфолинил, 1-оксаспиро(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксо-пирролидинил, фрагменты сахаров (а именно глюкозы, пентозы, гексозы, рибозы, фруктозы, которые также могут быть замещены), необязательно замещенные алкилом или как описано выше для алкильных групп. Термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические спирогруппы, в которых любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арильного кольца, циклогексанового кольца, циклогексенового кольца, циклопентанового кольца, циклопентенового кольца или другого моноциклического гетероциклического кольца, или где моноциклическая гетероциклическая группа соединена мостиковой связью посредством алкиленовой группы, такие как хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил, 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

Гетероциклическое соединение может быть выбрано из триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксолила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, amino, ацила и фенила. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероцикл выбирают из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, amino и фенила, и в частности из 2- и 3-тиенила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена, ацила, такого как формил, циано и/или низший алкил, такого как метил.

Исходя из вышеуказанных определений следует понимать, что если заместитель, такой как  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ , присоединен к остатку молекулы посредством гетероатома или карбонила, то между гетероатомом или карбонилем и точкой присоединения к остатку молекулы может быть необязательно вставлен неразветвленный или разветвленный  $\text{C}_{1-12}$ , предпочтительно  $\text{C}_{1-4}$ , -алкиленовый или  $\text{C}_{2-12}$ , предпочтительно  $\text{C}_{2-4}$ , -алкениленовый или -алкиниленовый мостик.

Форма кислотного-аддитивной соли соединения формулы I, которое встречается в своей свободной форме в виде основания, может быть получена путем обработки свободного основания соответствующей кислотой, например, неорганической кислотой, такой как галогенводородная, например, соляная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п.; или органической кислотой, такой как, например, уксусная, трифторуксусная, гидроксуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, пара-аминосалициловая, памо-

вая и т.п.

Соединения формулы I, содержащие протоны кислоты, могут быть преобразованы до их терапевтически активных нетоксичных форм основно-аддитивных солей, например солей металлов или аминов, путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие формы основных солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, соли N-метил-D-глюкамина, гидрабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

И наоборот, указанные формы солей могут быть преобразованы до свободных форм путем обработки соответствующим основанием или кислотой.

Соединения формулы I и их соли могут находиться в форме сольвата, который включен в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Многие из соединений формулы I и некоторые из их интермедиатов содержат в своей структуре, по меньшей мере, один стереогенный центр. Этот стереогенный центр может присутствовать в R или S конфигурации, причем указанные символы R и S используются в соответствии с правилами, описанными в *Pure Appl. Chem.*, 45 (1976) 11-30.

Настоящее изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений формулы I, или их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров).

Кроме того, некоторые соединения формулы I, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z (вместе) или E (напротив) изомеров. В каждом случае, настоящее изобретение включает как смеси, так и отдельные изомеры.

Многие заместители на пиперидинильном или азепанильном кольце также могут находиться в цис- или транс-положении по отношению друг к другу относительно площади пиперидинильного или азепанильного кольца.

Некоторые из соединений формулы I могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, даже точно не обозначенные в указанной выше формуле, подлежат включению в объем настоящего изобретения.

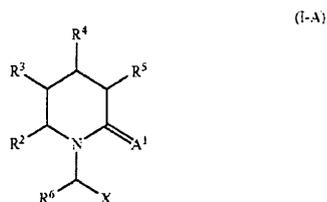
Что касается приведенных в настоящем изобретении ссылок на соединение или соединения, то подразумевается, что оно охватывает такое соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смеси, если только особо не приводится ссылка на конкретную изомерную форму.

В объем настоящего изобретения также включены пролекарственные формы соединений формулы I и их различные подварианты и подгруппы.

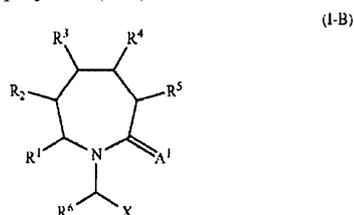
Используемый в настоящем документе термин "пролекарство" включает формы соединений, которые быстро преобразуются *in vivo* в исходное соединение согласно настоящему изобретению, например, путем гидролиза в крови. Пролекарства представляют собой соединения, несущие группы, которые модифицированы путем биотрансформации перед проявлением их фармакологического действия. Такие группы включают фрагменты, которые легко окисляются, образуют циклы или расщепляются, причем после биотрансформации соединение остается или становится фармакологически активным. Например, метаболически расщепляемые группы формируют класс групп, хорошо известный практикующим в данной области техники специалистам. Они включают без ограничения такие группы, как алканоил (т.е., ацетил, пропионил, бутирил и т.п.), незамещенный и замещенный карбоциклический ароил (такой как бензоил, замещенный бензоил и 1- и 2-нафтоил), алкоксикарбонил (такой как этоксикарбонил), триалкилсилил (такой как триметил- и триэтилсилил), сложные моноэфирные, образованные с дикарбоновыми кислотами (такие как сукцинил), фосфат, сульфат, сульфонат, сульфонил, сульфинил и т.п. Соединения, несущие биотрансформируемые группы, обладают преимуществом, поскольку они могут проявлять улучшенную биологическую доступность как результат усиленной растворимости и/или скорости всасывания, свойственной исходному соединению вследствие наличия биотрансформируемой группы (см. T. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

Используемый в настоящем документе термин "заместитель R" независимо относится к R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup>.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, определенному выше, где n равно 0. Соединение представляет собой 6-кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксопиперидинильное производное), где R<sup>1</sup> отсутствует, поскольку n=0, и представлено формулой (I-A).



Согласно следующему варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I согласно настоящему изобретению, определенному выше, где n равно 1. Соединение представляет собой 7-членную структуру (2-тиоксо-или 2-оксоазепанильное производное), где R<sup>1</sup> присутствует, поскольку n=1, и представлено формулой (I-B).



Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к указанному соединению, определенному выше, где n=0, R<sup>3</sup> и/или R<sup>4</sup> отличны от водорода, а R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к указанному соединению, определенному выше, где n=1, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и/или R<sup>4</sup> отличны от водорода, и где R<sup>1</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к указанному соединению, определенному выше, где только один заместитель R, выбранный из R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup>, где n=0, или из R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup>, где n=1, отличен от водорода, а оставшийся(еся) заместитель(и) R представляет(ют) собой водород. Таким образом, настоящее описание относится к монозамещенным 2-тиоксо- или 2-оксопиперидинильным или 2-тиоксо- или 2-оксоазепанильным производным.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I согласно настоящему изобретению, определенным выше, где A<sup>1</sup> представляет собой атом кислорода. Таким образом, настоящее описание относится к 2-оксопиперидинильным или 2-оксоазепанильным производным.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I согласно настоящему изобретению, определенным выше, где X представляет собой CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, в частности CONH<sub>2</sub>. Таким образом, настоящее описание относится к амидопроизводным 2-оксо (или тиоксо)-пиперидинила или 2-оксо (или тиоксо)азепанила.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I согласно настоящему изобретению, определенным выше, где R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-алкил или CH<sub>2</sub>-R<sup>6a</sup> группу, где R<sup>6a</sup> представляет собой гетероцикл. Наиболее предпочтительно R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, в частности этил. Если R<sup>6</sup> представляет собой этил, то настоящее изобретение относится к 2-(2-оксо(или тиоксо)-1-пиперидинил)бутанамидным или 2-(2-оксо(или тиоксо)-1-азепанил)бутанамидным производным.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I согласно настоящему изобретению, определенным выше, где атом углерода, к которому присоединен R<sup>6</sup>, находится в S-конфигурации. В случае если R<sup>6</sup> представляет собой этил, А представляет собой кислород, и X представляет собой CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, настоящее изобретение относится к (2S)-2-(2-оксо-1-пиперидинил)бутанамидным или (2S)-2-(2-оксо-1-азепанил)бутанамидным производным.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где R<sup>2</sup> (если n=1), R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород, галоген, нитро, нитроокси, циано, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, эфир, арил, гетероцикл, ацилпроизводное, сульфонилпроизводное или сульфинилпроизводное;

R<sup>1</sup> (при наличии), R<sup>2</sup>, если n=0, и R<sup>5</sup> представляют собой водород;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, алкил, арил или -CH<sub>2</sub>-R<sup>6a</sup>, где R<sup>6a</sup> представляет собой арил, гетероцикл, галоген, гидроксид, амино, нитро или циано;

при условии, что если R<sup>6</sup> представляет собой водород, то X представляет собой -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, и что соединение не является ни метил-(2R)-2-[(6R)-6-метил-2-оксоазепанил]-3-фенилпропаноатом, ни метил-(2S)-2-[(4R)-4-метил-2-оксоазепанил]-3-фенилпропаноатом.

Согласно этому варианту осуществления соединение, как правило, представляет собой соединение, что если R<sup>6</sup> представляет собой бензил, то X представляет собой -COOCH<sub>3</sub> и n=1, R<sup>2</sup> отличен от метила,

если  $R^3$  и  $R^4$  оба представляют собой водород, и  $R^4$  отличен от метила, если  $R^2$  и  $R^3$  оба представляют собой водород.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где  $R^2$  (если  $n=1$ ),  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород; циано; карбокси; амидо;

$C_{1-12}$ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклоалкила, ацила, арила и гетероцикла;

$C_{2-12}$ алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

$C_{2-12}$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

ацилпроизводное формулы  $-CO-R^{11}$ , где  $R^{11}$  выбирают из  $C_{1-12}$ алкила,  $C_{2-12}$ алкенила,  $C_{2-12}$ алкинила, гетероцикла и арила;

сложный эфир формулы  $-CO-O-R^{11}$ , где  $R^{11}$  выбирают из  $C_{1-12}$ алкила,  $C_{2-12}$ алкенила,  $C_{2-12}$ алкинила и арила;

гетероцикл, выбранный из триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксолила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, amino, ацила и фенила;

арил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкилтио, amino, азидо, сульфонила, арила и нитро.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где  $R^2$  (если  $n=1$ ),  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой водород;

$C_{1-7}$ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила;

$C_{2-6}$ алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

$C_{2-6}$ алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

гетероцикл, выбранный из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, amino и фенила;

фенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ алкила, галогензамещенного алкила, галоген, алкокси, amino, азидо, сульфонила, фенила и нитро.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где, по меньшей мере один из заместителей R, выбранных из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=1$ , или из группы  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=0$ , независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{3-7}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, гидроксид, низшими алкилами и/или азидо.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где по меньшей мере один из заместителей R, выбранных из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=1$ , или из группы  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=0$ , независимо представляет собой винил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена и/или низшими алкилами.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где по меньшей мере один из заместителей R, выбранных из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=1$ , или из группы  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=0$ , независимо представляет собой этинил, пропинил или бутинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена и/или низшими алкилами.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где по меньшей мере один из заместителей R, выбранных из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=1$ , или из группы  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=0$ , независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, низшими алкилами, азидо и/или нитро.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где по меньшей мере один из заместителей R, выбранных из группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=1$ , или из группы  $R^3$  и  $R^4$ , если  $n=0$ , независимо представляет собой 2- или 3-тиенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, ацилами, циано и/или низшими алкилами.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению,

определенному выше, где по меньшей мере один из заместителей R, выбранных из группы R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>2</sup>, если n=1, или из группы R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, если n=0, представляет собой гидроксиметил, пропил, бутил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,2-трифторэтил, циклопропилметил, йодметил, азидометил, 2-тиенил, 3-тиенил, фенил, 3-хлорфенил, 3-азидофенил, 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил, 2,2-дихлорвинил, 2-этинил, 5-метил-2-тиенил, 5-формил-2-этинил, 5-циано-2-тиенил, 3-бром-2-тиенил, 4-метил-2-тиенил, 3,3,3-трифтор-1-пропинил, 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил, 1-бутинил, 2,2-дифторпропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил и 2-йод-2,2-дифторэтил.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, определенному выше, где n=1, и R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород.

Во всех вышеупомянутых вариантах, если атом углерода, к которому присоединен R<sup>6</sup>, является асимметричным, то он может находиться в "S"-конфигурации.

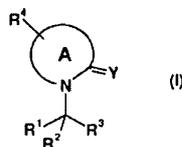
Типичные соединения согласно настоящему изобретению, определенные выше, выбирают из группы, состоящей из 2-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-(2-оксо-5-пропил-1-пиперидинил)бутанамида, 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифторпропил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил)бутанамида, 2-[2-оксо-5-(2-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[2-оксо-5-(3-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-(5-этинил-2-оксо-1-пиперидинил)бутанамида, 2-[5-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[2-оксо-5-(1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(гидроксиметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-(2-оксо-4-пропил-1-пиперидинил)бутанамида, 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-(2-оксо-4-фенил-1-пиперидинил)бутанамида, 2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-(4-этинил-2-оксо-1-пиперидинил)бутанамида, 2-[4-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[2-оксо-4-(1-пропинил)-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[4-(2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамида, 2-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(2-оксо-5-пропил-1-азепанил)бутанамида, 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил]бутанамида, 2-(5-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил)бутанамида, 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(2-оксо-5-фенил-1-азепанил)бутанамида, 2-[2-оксо-5-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-5-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(5-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамида, 2-[5-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-5-(1-пропинил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутан-

амида, 2-[5-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(2-оксо-6-пропил-1-азепанил)бутанамида, 2-[2-оксо-6-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(2-оксо-6-фенил-1-азепанил)бутанамида, 2-[2-оксо-6-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-6-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(6-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамида, 2-[6-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-6-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-6-(1-пропинил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[6-(2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(2-оксо-4-пропил-1-азепанил)бутанамида, 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(2-оксо-4-фенил-1-азепанил)бутанамида, 2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-(4-этинил-2-оксо-1-азепанил)бутанамида, 2-[4-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[2-оксо-4-(1-пропинил)-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида, 2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамида.

Результаты были получены со следующими соединениями: (2S)-2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, (2S)-2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил)бутанамид, (2S)-2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил]бутанамид, 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил]бутанамид.

хv) Опубликованная международная патентная заявка WO 2008/132139

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения характеризуются следующей формулой (I):



где

Y представляет собой O или S. Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой O.

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород;

R<sup>3</sup> представляет собой -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COR<sup>7</sup>, имидазол, имидазопиридинил, имидазопиридазинил;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> являются одинаковыми или различными, и независимо выбирают из водорода и C<sub>1-6</sub>-алкила;

R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил;

A представляет собой моноциклический или бициклический гетероциклический фрагмент, выбранный из группы, состоящей из имидазолидин-1-ила, 1,3-оксазолидин-3-ила, 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ила, 1,3-тиазол-3(2H)-ила, 1,3-тиазолидин-3-ила, пиперидин-1-ила, азепан-1-ила, 5, 6-дигидро-4H-тиено[3,2-b]пиррол-4-ила, гексагидро-4H-тиено[3,2-b]пиррол-4-ила, 2,3-дигидро-1H-тиено[3,4-b]пиррол-1-ила, 1,3-бензотиазол-3(2H)-ила, 1,3-бензоксазол-3(2H)-ил, пиразоло[1,5-a]пиридин-1(2H)-ила, 3,4-дигидро-изохинолин-2(1H)-ила, 3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ила, 1,3,4,5-тетрагидро-2H-2-бензазепин-2-ила, 1,2,4,5-тетрагидро-3H-3-бензазепин-3-ила;

$R^4$  представляет собой или  $R^a$ , или  $R^b$  в зависимости от того, является ли А моноциклическим или бициклическим гетероциклом:

если А представляет собой моноциклический гетероциклический фрагмент, то  $R^4$  представляет собой  $R^a$ , который выбирают из группы, состоящей из водорода; C-г алкила, необязательно замещенного заместителем, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкилтио, азида, нитроокси или арила; C<sub>2-6</sub>алкенила, необязательно замещенного галогеном; C<sub>2-6</sub>алкинила, необязательно замещенного галогеном; азида; алкоксикарбониламино; арилсульфонилокси; замещенного или незамещенного арила; или 3-8-членного замещенного или незамещенного гетероцикла;

если А представляет собой бициклический гетероциклический фрагмент, то  $R^4$  представляет собой  $R^b$ , который выбирают из группы, включающей и состоящей из водорода; нитро; циано; галогена; гетероцикла; амина; арила; C-г алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена; или C-г алкокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена;

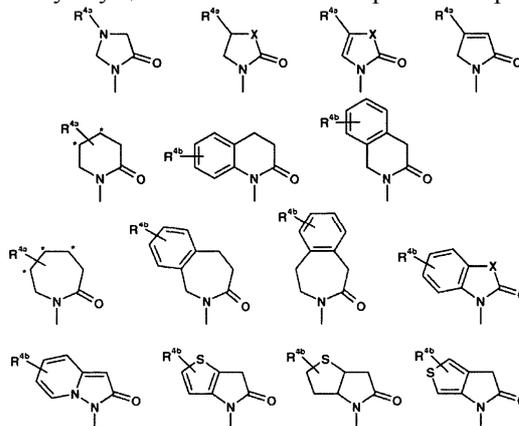
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой:

Для соединений, если А=Y выбирают из 2-оксо-пиперидин-1-ила, 2-оксо-азепан-1-ила, 2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ила или 2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2H)-ила, то  $R^3$  должен быть выбран из имидазолила, имидазопиридинила или имидазопиридазинила.

Для соединений, если А=Y представляет собой 5-оксоимидазолидин-1-ил,  $R^4$  и  $R^4$  представляют собой водород,  $R^3$  представляет собой -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, значения  $R^5$  и  $R^6$  определены выше, то  $R^a$  не может быть алкилом, аралкилом или замещенным аралкилом.

Если А=Y представляет собой либо 2-оксопиперидин-1-ил, либо 2-оксоазепан-1-ил,  $R^4$ ,  $R^4$  и  $R^a$  все представляют собой водород, то  $R^a$  не может быть 2-фенилимидазо[1,2-а]пиперидин-3-илом.

Согласно конкретному варианту осуществления А=Y выбирают из перечня, состоящего из



где X представляет собой O или S, согласно более конкретному варианту осуществления O; согласно другому варианту осуществления X представляет собой S.

Звездочки в вышеуказанной иллюстрации указывают на места присоединения заместителя  $R^a$ .

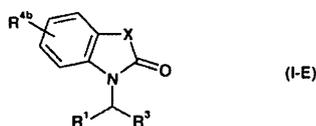
Согласно конкретному варианту осуществления, если  $R^4$  представляет собой -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, а  $R^a$  представляет собой C-рг алкил, то атом углерода, к которому присоединены R-1 и  $R^a$ , предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

Согласно конкретному варианту осуществления  $R^4$  представляет собой водород, метил, этил, а  $R^a$  представляет собой водород. Согласно конкретному варианту осуществления  $R^3$  представляет собой -CONH<sub>2</sub>.

Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления  $R^4$  представляет собой 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо[1,2-а]пиперидин-3-ил или имидазо[1,2-б]пиперидин-3-ил. Согласно конкретному варианту осуществления  $R^a$  представляет собой C-г алкил, который может быть необязательно замещен галогеном; или фенил.

Согласно другому конкретному варианту осуществления  $R^b$  представляет собой водород, галоген, нитро, циано или C-рг алкил, необязательно замещенный галогеном.

Согласно дополнительному варианту осуществления соединения могут быть использованы при лечении вышеупомянутых нарушений, в частности, эпилепсии, причем соединения характеризуются формулой (I-E), а также их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереоизомеры и смеси, или их фармацевтически приемлемая соль,



где

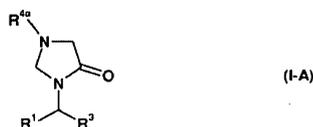
X представляет собой O или S;

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, согласно более конкретному варианту осуществления водород;

$R^3$  представляет собой имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил;  $R^b$  представляет собой водород, нитро;

циано; галоген;  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный галогеном;  $C_{1-6}$  алкокси, необязательно замещенный галогеном.

Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к новым соединениям, характеризующимся формулой (I-A), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам и смесям, или их фармацевтически приемлемой соли



где

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород, метил или этил; согласно более конкретному варианту осуществления,  $R^a$  представляет собой этил.

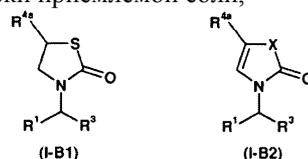
$R^3$  представляет собой  $-CONH_2$ , имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, предпочтительно  $R^a$  представляет собой  $CONH_2$ .

$R^a$  представляет собой или водород, или арил; при условии исключения 2-(5-оксоимидазолидин-1-ил)ацетамида.

Предпочтительно,  $R^a$  представляет собой арил, например, фенил, который может быть предпочтительно замещен галогеном, нитро, алкокси, в частности, нитро.

Согласно конкретному варианту осуществления, если  $R^a$  представляет собой  $-CONH_2$ , а  $R^b$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, атом углерода, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^b$ , предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к новым соединениям, характеризующимся формулой (I-B1 или I-B2), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам и смесям, или их фармацевтически приемлемой соли,



где X в формуле (I-B2) представляет собой или S или O, согласно более конкретному варианту осуществления S;

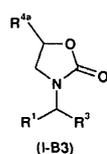
$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород, метил или этил; согласно более конкретному варианту осуществления,  $R^1$  представляет собой этил.

$R^3$  представляет собой  $-CONH_2$ , имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; предпочтительно  $R^3$  представляет собой  $CONH_2$ .

$R^a$  представляет собой водород;  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный галогеном, или  $C_{1-4}$  алкокси; арил; или  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный галогеном. Предпочтительно,  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный галогеном, или  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный галогеном, или арил. Согласно более конкретному варианту осуществления,  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный галогеном, или арил.

Согласно конкретному варианту осуществления, если  $R^b$  представляет собой  $-CONH_2$ , а  $R^c$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, то атом углерода, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^a$ , предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к новым соединениям, характеризующимся формулой (I-B3), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам и смесям, или их фармацевтически приемлемой соли



где

$R^1$  представляет собой или водород или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород, метил или этил; более предпочтительно  $R^1$  представляет собой этил.

$R^3$  представляет собой  $-CONH_2$ , имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; предпочтительно  $R^3$  представляет собой  $CONH_2$ ,

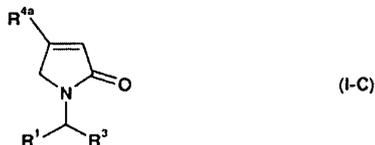
$R^a$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный галогеном или  $C_{1-4}$  алкокси; арил;

или C<sub>2</sub>-g алкенил, необязательно замещенный галогеном.

Предпочтительно R<sup>a</sup> представляет собой C-<sub>1</sub>-g алкил, необязательно замещенный галогеном, или C<sub>2</sub>-g алкенил, необязательно замещенный галогеном.

Согласно конкретному варианту осуществления, если R<sup>^</sup> представляет собой -CONH<sub>2</sub> и R<sup>^</sup> представляет собой C-<sub>1</sub>-g алкил, то атом углерода, к которому присоединены R<sup>1</sup> и R<sup>^</sup>, предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к новым соединениям, характеризующимся формулой (I-C), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам и смесям, или их фармацевтически приемлемой соли



где

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C-<sub>1</sub>-g алкил, в частности водород, метил или этил.

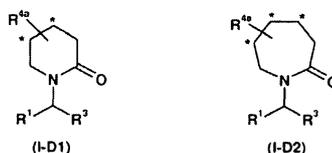
R<sup>3</sup> представляет собой -CONH<sub>2</sub>, имидазол, имидазопиридин, имидазопиридазин; в частности R<sup>3</sup> представляет собой -CONH<sub>2</sub>.

R<sup>a</sup> представляет собой метил, этил, бутил необязательно замещенный галогеном или C<sub>1-4</sub>-алкокси, незамещенный фенил или фенил, замещенный галогеном, C-<sub>1</sub>-g алкил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1-4</sub>-алкокси; или R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>2-6</sub>-алкенил, необязательно замещенный галогеном.

Предпочтительно, R<sup>a</sup> представляет собой метил, необязательно замещенный галогеном, незамещенный фенил или фенил, замещенный галогеном.

Согласно конкретному варианту осуществления, если R<sup>^</sup> представляет собой -CONH<sub>2</sub>, и R<sup>^</sup> представляет собой C-<sub>1</sub>-g алкил, то атом углерода, к которому присоединены R<sup>1</sup> и R<sup>β</sup>, предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, характеризующимся формулой (I-D1 или I-D2), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам и смесям, или их фармацевтически приемлемой соли



где

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C-<sub>1</sub>-g алкил, в частности, водород;

R<sup>3</sup> представляет собой имидазол, имидазопиридин или имидазопиридазин.

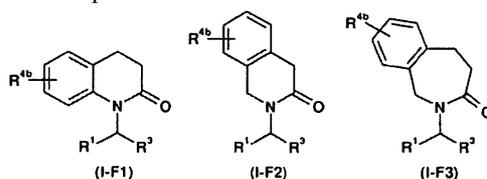
Согласно одному варианту осуществления, R<sup>^</sup> представляет собой 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил. Согласно более конкретному варианту осуществления R<sup>^</sup> представляет собой 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил; R<sup>a</sup> представляет собой водород, C-<sub>1</sub>-g алкил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1-4</sub>-алкокси; арил; или C<sub>2</sub>-g алкенил, необязательно замещенный галогеном.

Согласно конкретному варианту осуществления R<sup>a</sup> представляет собой C-<sub>1</sub>-g алкил, необязательно замещенный галогеном; арил; или C<sub>2-6</sub>-алкенил, необязательно замещенный галогеном.

Согласно более конкретному варианту осуществления R<sup>a</sup> представляет собой C-<sub>1</sub>-g алкил, необязательно замещенный галогеном; или арил, например пропил или фенил;

при условии, что если R<sup>^</sup> и R<sup>a</sup> представляют собой водород, то R<sup>^</sup> не представляет собой 2-фенилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил.

Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к соединениям, характеризующимся формулой (I-F1, I-F2 или I-F3), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам и смесям, или их фармацевтически приемлемой соли



где

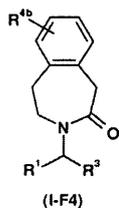
R<sup>1</sup> представляет собой водород или C-<sub>1</sub>-g алкил, предпочтительно водород, метил или этил; более предпочтительно R<sup>1</sup> представляет собой водород.

$R^3$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ , имидазолил, имидазопиридинил или имидазопиридазинил; согласно более конкретному варианту осуществления,  $R^3$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ , 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил.

$R^b$  представляет собой водород; галоген; нитро; циано;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный галогеном;  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, необязательно замещенный галогеном. Согласно более конкретному варианту осуществления  $R^b$  представляет собой водород, галоген или циано, более конкретно, галоген.

Согласно конкретному варианту осуществления, если  $R^b$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ , а  $R^b$  представляет собой  $\text{C}-\text{g}$  алкил, то атом углерода, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^b$ , предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, характеризующимся формулой (I-F4), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам и смесям, или их фармацевтически приемлемой соли



где

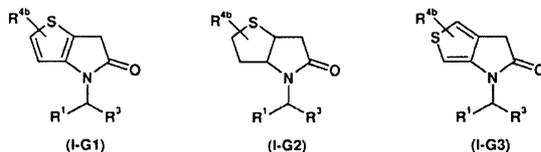
$R^1$  представляет собой водород или  $\text{C}-\text{g}$  алкил, предпочтительно водород;

$R^3$  представляет собой имидазолил, имидазопиридинил или имидазопиридазинил; более конкретно  $R^3$  представляет собой 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил. Более конкретно  $R^3$  представляет собой 1H-имидазол-4-ил или имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил.

$R^b$  представляет собой водород; галоген; нитро; циано;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный галогеном;  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, необязательно замещенный галогеном; в частности  $R^b$  представляет собой водород, галоген или циано.

Согласно конкретному варианту осуществления, если  $R^b$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ , а  $R^b$  представляет собой  $\text{C}-\text{g}$  алкил, то атом углерода, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^b$ , предпочтительно находится в "S"-конфигурации.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям, характеризующимся любой из формул (I-G1, I-G2 или I-G3), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам и смесям, или их фармацевтически приемлемой соли



где

$R^1$  представляет собой водород или  $\text{C}-\text{g}$  алкил; предпочтительно водород;

$R^3$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ , имидазолил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил; согласно более конкретному варианту осуществления,  $R^3$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ , 1H-имидазол-1-ил, 1H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил или имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил. Согласно более конкретному варианту осуществления,  $R^3$  представляет собой 1H-имидазол-4-ил или имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил;

$R^{4b}$  представляет собой водород; галоген;  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный галогеном;  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, необязательно замещенный галогеном.

Конкретные соединения согласно настоящему изобретению выбирают из группы, состоящей из: (2S)-2-[3-(4-нитрофенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил]бутанамида; (2S)-2-[3-(2,4-динитрофенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил]бутанамида; (2S)-2-(5-оксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)бутанамида; 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бутанамида; 2-(2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамида; 2-(2-оксо-4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамида; 2-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамида; (2S)-2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазол-3(2H)-ил)бутанамида; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазол-3(2H)-ил)пропанамида; 2-(5-бутил-2-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамида; 2-(5-бутил-2-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамида; 2-(2-оксо-5-фенил-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамида; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамида; 2-(2-оксо-5-фенил-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамида; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамида; (2S)-2-[2-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазолидин-3-ил]бутанамида; 1-[[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]метил]пиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-4-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-5-фенил-

пиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-5-фенилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-фенилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-5-иламетил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-{{[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]метил}азепан-2-она; 1-(1Н-имидазол-5-илметил)-5-пропилазепан-2-она; 5-пропил-1-{{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}азепан-2-она; 5-фенил-1-{{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}азепан-2-она; 1-(1Н-имидазол-5-иламетил)-6-пропилазепан-2-она; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-4-пропилазепан-2-она; 4-(1Н-имидазол-4-илметил)-4,6-дигидро-5Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-она; 2-(5-оксо-5,6-дигидро-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-4-ил)ацетамида; 4-{{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-4,6-дигидро-5Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-она; 4-{{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидро-5Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-она; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-1Н-тиено[3,4-б]пиррол-2(3Н)-она; 2-(6-хлор-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)ацетамида; 6-бром-3-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-бензотиазол-2(3Н)-она; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)пропанамида; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)ацетамида; 2-(6-метил-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)ацетамида; 6-фтор-3-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-бензоксазол-2(3Н)-она; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-2(1Н)-она; 2-(6-хлор-3-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пропанамида; 5-хлор-2-(1Н-имидазол-4-илметил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2Н)-она; 2-(6-хлор-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)ацетамида; 2-(6-бром-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)ацетамида; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она; 2-(6-йод-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-(2Н)-ил)ацетамида; 2-(6-циано-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)ацетамида; 7-хлор-2-{{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-2-бензазепин-3-она; 7-хлор-2-(1Н-имидазол-4-илметил)-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-2-бензазепин-3-она; 7-хлор-3-(1Н-имидазол-4-илметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-она и 7-хлор-3-{{[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-она.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению выбирают из группы, состоящей из: 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-фенилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-фенилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-5-иламетил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-(1Н-имидазол-4-илметил)-1Н-тиено[3,4-б]пиррол-2(3Н)-она; 6-бром-3-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-бензотиазол-2(3Н)-она; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2Н)-ил)пропанамида и 5-хлор-2-(1Н-имидазол-4-илметил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2Н)-она.

В следующих параграфах представлены обозначения различных химических фрагментов, которые составляют соединения согласно настоящему изобретению и предназначены для единообразного использования по всему описанию и формуле изобретения, если иное точно изложенное определение не обеспечивает более широкое определение.

"С-<sub>1</sub>-Р алкил" относится к алкильным группам, содержащим 1-6 или 1-4 атома углерода. Этот термин проиллюстрирован группами, такими как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, трифторметил и т.п. "Арил" относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе, состоящей из 6-14 атомов углерода, содержащей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил). Предпочтительный арил включает фенил, нафтил, фенантренил и т.п.

"Гетероцикл" относится к насыщенной или ненасыщенной кольцевой системе, содержащей в дополнение к атомам углерода по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород и/или сера. "Гетероцикл" включает как "гетероарил", так и "гетероциклоалкил".

"Гетероарил" относится к моноциклической гетероароматической, или бициклической или трициклической гетероароматической группе с конденсированными кольцами. Конкретные примеры гетероароматических групп включают необязательно замещенный пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиразол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазол, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, бензимидазол, имидазопиридинил, бензотиазол, бензоксазол, хинолинил, хиназолинил, фталазил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,4-б]пиридил, пиридо[3,2-б]пиридил, пиридо[4,3-б]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразол, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазол, ксантенил, бензохинолил, имидазопиримидинил, имидазопиридазинил, имидазотиазол или имидазотиадиазол.

"С<sub>2</sub>-алкенил" относится к алкенильным группам, предпочтительно содержащим от 2 до 6 атомов углерода и содержащим, по меньшей мере, 1 или 2 положения алкенильной ненасыщенности. Предпочтительные алкенильные группы включают этилил (винил, -CH=CH<sub>2</sub>), н-2-пропенил (аллил,

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) и т.п.

"С<sub>2-6</sub>алкинил" относится к алкинильным группам, предпочтительно содержащим от 2 до 6 атомов углерода и содержащим по меньшей мере 1-2 участка алкинильной ненасыщенности, предпочтительные алкинильные группы включают этинил ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), пропаргил ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) и т.п.

"С<sub>3-8</sub>циклоалкил" относится к насыщенным карбоциклической группе, состоящей из 3-8 атомов углерода, содержащей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько конденсированных колец (например, норборнил). Предпочтительный циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и т.п.

"Гетероциклоалкил" относится к определенной выше С<sub>3-8</sub>циклоалкильной группе, в которой 1-3 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из O, S, NR, причем R определен как водород или C-г алкил.

"Алкокси" относится к группе  $-\text{O}-\text{R}$ , где R включает "C<sup>г</sup> алкил", "С<sub>2-6</sub>алкенил", "С<sub>2-6</sub>алкинил", "С<sub>3-8</sub>циклоалкил",

"гетероциклоалкил", "арил", "гетероарил".

"Амино" относится к группе  $-\text{NRR}'$ , где каждый R, R' независимо представляет собой водород, "С-г алкил", "С<sub>2-6</sub>алкенил", "С<sub>2-6</sub>алкинил", "С<sub>3-8</sub>циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил", "гетероарил", и где R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

"Амидо" относится к группе  $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ , где каждый R, R' независимо представляет собой водород, "С<sub>1-5</sub>алкил", "С<sub>2-6</sub>алкенил", "С<sub>2-6</sub>алкинил", "С<sub>3-8</sub>циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил", "гетероарил", и где R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

"Ациламино" относится к группе  $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ , где значения R и R' определены выше для аминокрупп.

"Уреидо" относится к группе  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ , где значения R и R' определены выше для аминокрупп, и значение R'' определено выше.

"Сульфанил" относится к группе  $-\text{SR}$ , где R представляет собой "С-г алкил", "С<sub>2-6</sub>алкенил", "С<sub>2-6</sub>алкинил", "С<sub>3-8</sub>циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил" или "гетероарил".

"Сульфинил" относится к группе  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ , где R представляет собой "С-г алкил", "С<sub>2-6</sub>алкенил", "С<sub>2-6</sub>алкинил", "С<sub>3-8</sub>циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил" или "гетероарил".

"Сульфонил" относится к группе  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ , где R представляет собой "С-г алкил", "С<sub>2-6</sub>алкенил", "С<sub>2-6</sub>алкинил", "С<sub>3-8</sub>циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил" или "гетероарил".

"Галоген" относится к атомам фтора, хлора, брома и йода.

"Замещенный или незамещенный": Если иное не ограничено определением отдельного заместителя, то вышеизложенные группы, как "алкил", "алкенил", "алкинил", "арил" и "гетероарил" и др. группы, могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из "С-г алкила", "С<sub>2-6</sub>алкенила", "С<sub>2-6</sub>алкинила", "циклоалкила", "гетероциклоалкила", "амино", "амидо", "ациламино", "уреидо", "арила", "гетероарила", "алкокси", "галогена", циано, гидроксид, меркапто, нитро, "амидо", "сульфанила", "сульфинила", "сульфонил" и т.п.

Форма кислотно-аддитивной соли соединения формулы I, которое встречается в своей свободной форме в виде основания, может быть получена путем обработки свободного основания соответствующей кислотой, например, неорганической кислотой, такой как галогенводородная, например, соляная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п.; или органической кислотой, такой как, например, уксусная, трифторуксусная, гидроксидуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, пара-аминосалициловая, памова и т.п.

Соединения формулы I, содержащие протоны кислоты, могут быть преобразованы до их терапевтически активных нетоксичных форм основно-аддитивных солей, например, солей металлов или аминов, путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие формы основных солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, соли N-метил-D-глюкамина, гидрамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

И наоборот, указанные формы солей могут быть преобразованы до свободных форм путем обработки соответствующим основанием или кислотой.

Соединения формулы I и их соли могут находиться в форме сольвата, который включен в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Многие из соединений формулы I и некоторые из их интермедиатов содержат в своей структуре, по меньшей мере, один стереогенный центр. Этот стереогенный центр может присутствовать в R или S конфигурации, причем указанные символы R и S используются в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Настоящее изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений формулы I, или их смесям (включая все возможные смеси стереоизомеров). Применительно к настоящему изобретению подразумевается, что ссылка на соединение или соединения охватывает такое соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смеси, если только особо не приводится ссылка на конкретную изомерную форму.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных полиморфных формах. Даже точно не обозначенные в указанной выше формуле, такие формы подлежат включению в объем настоящего изобретения.

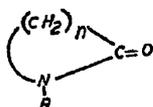
Некоторые из соединений формулы I могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, даже точно не обозначенные в указанной выше формуле, подлежат включению в объем настоящего изобретения.

В объем настоящего изобретения также включены пролекарственные формы соединений формулы I и их различные подварианты и подгруппы.

Согласно конкретному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из: (2S)-2-[3-(4-нитрофенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил]бутанамида; (2S)-2-[3-(2,4-динитрофенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил]бутанамида; (2S)-2-(5-оксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)бутанамида; 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бутанамида; 2-(2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамида; 2-(2-оксо-4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамида; 2-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамида; (+)-(2S)-2-(2-оксо-4-пропил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамида; (2S)-2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазол-3(2H)-ил)бутанамида; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазол-3(2H)-ил)пропанамида; 2-(5-бутил-2-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамида; 2-(5-бутил-2-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамида; 2-(2-оксо-5-фенил-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамида; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамида; 2-(2-оксо-5-фенил-1,3-тиазолидин-3-ил)бутанамида; 2-(2-оксо-5-пропил-1,3-тиазолидин-3-ил)пропанамида; (2S)-2-[2-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазолидин-3-ил]бутанамида; 1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}пиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-4-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-5-пропилпиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-5-фенилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-5-фенилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-4-фенилпиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпиперидин-2-она; 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-5-иламетил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-пропилпиперидин-2-она; 1-{{6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}метил}азепан-2-она; 1-(1H-имидазол-5-илметил)-5-пропилазепан-2-она; 5-пропил-1-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}метил}азепан-2-она; 1-(1H-имидазол-5-иламетил)-5-фенилазепан-2-она; 5-фенил-1-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}метил}азепан-2-она; 1-(1H-имидазол-5-илметил)-6-пропилазепан-2-она; 1-(1H-имидазол-4-илметил)-4-пропилазепан-2-она; 4-(1H-имидазол-4-илметил)-4,6-дигидро-5H-тиено[3,2-b]пиррол-5-она; 2-(5-оксо-3,6-дигидро-4H-тиено[3,2-b]пиррол-4-ил)ацетамида; 4-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}метил}-4,6-дигидро-5H-тиено[3,2-b]пиррол-5-она; 4-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}метил}гексагидро-5H-тиено[3,2-b]пиррол-5-она; 1-(1H-имидазол-4-илметил)-1H-тиено[3,4-b]пиррол-2(3H)-она; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамида; 2-(2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамида; 2-(6-хлор-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамида; 6-бром-3-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-бензотиазол-2(3H)-она; 6-бром-3-(2-оксопропил)-1,3-бензотиазол-2(3H)-она; 2-(6-нитро-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамида; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)пропанамида; 2-(6-бром-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)пропанамида; 2-(6-фтор-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамида; 2-(6-метил-2-оксо-1,3-бензотиазол-3(2H)-ил)ацетамида; 6-фтор-3-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-бензоксазол-2(3H)-она; 1-(1H-имидазол-4-илметил)пирололо[1,5-a]пиридин-2(1H)-она; 2-(6-хлор-3-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропанамида; 5-хлор-2-(1H-имидазол-4-илметил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-она; 2-(6-хлор-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетамида; 2-(6-бром-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетамида; 1-1H-имидазол-4-илметил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она; 2-(6-йод-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетамида; 2-(6-циано-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)ацетамида; 7-хлор-2-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}метил}-1,2,4,5-тетрагидро-3H-2-бензазепин-3-она; 7-хлор-2-(1H-имидазол-4-илметил)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-2-бензазепин-3-она; 7-хлор-3-(1H-имидазоизо-4-илметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-она и 7-хлор-3-{{2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил}метил}-1,3,4,5-тетрагидро-2H-3-бензазепин-2-она.

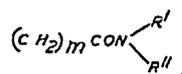
xvi) Патент Великобритании № 1039113

Новые соединения согласно настоящему изобретению представляют собой N-замещенные лактамы общей формулы



в которой N представляет собой целое число от 3 до 5 и

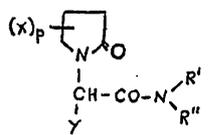
R представляет собой радикал



в котором m равно 0, 1 или 2, и R' представляет собой атом водорода или алкильный, циклоалкильный, алкенильный или алкинильный радикал, который может содержать от 3 до 6 атомов углерода, или арильный радикал, и R'' представляет собой атом водорода или алкильный радикал, или оба R' и R'' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, такое как пирролидиновое кольцо.

xvii) Патент Великобритании № 1309692

Согласно настоящему изобретению представлены новые N-замещенные лактамы общей формулы:



в которой X представляет собой атом водорода или алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, содержащий 1-6 атомов углерода, p представляет собой целое число от 1 до 6, Y представляет собой атом водорода или алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, содержащий 1-6 атомов углерода, или циклоалкильный радикал, и R' и R'' , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой атомы водорода или алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные или арильные радикалы, или R' и R'' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический радикал, который может содержать дополнительное число гетероатомов, при условии, что, по меньшей мере, один из X и Y отличен от атома водорода.

#### Ингибитор ацетилхолинэстеразы

В число АСhEI, применимых в способах и композициях согласно настоящему изобретению, входят следующие вещества:

занапезил, ганстигмин, фенэтилнорцимсерин (PENC), цимсерин, тиацимсерин, SPH 1371 (галантамин плюс), ER 127528, RS 1259, F3796, тетрагидроаминокридин, DFP (диизопропилфторфосфат), Ладостигил, Мемоквин, SP-004, BGC-20-1259, NP-0361, ZTPET-1, INM-176, пиридостигмин, амбеноний, демаркарий, эдрофоний, пралидоксим, Амирин, SW-10888, MF-217, Ro 45-5934, HP-290, ENA 713, CP 118.954, ONO 1603, эпгастигмин, экстракт магнолии, например, магнолол, гонокиол, таспин и азимилобин, алацеприл, бензацеприл, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, эналаприлат, физиноприл, имидаприл, лизиноприл, моексиприл, мовелтиприл, омапатрилат, периндоприл, хинаприл, рамиприл, сампатрилат, спираприл, теокаптрил, трандолаприл, пиперидинилалканоильные гетероциклические соединения, N-бензилпиперидиновые производные, 4-(1-бензилпиперидил)-замещенные конденсированные хинолиновые производные, моноаминовые акридины и их производные, производные циклического амида, производные карбоновой кислоты, салицилат, обидоксим, тримедоксим, диацетилмонооксим, демекарий, икопезил (5,7-дигидро-3-(2-(1-(фенилметил)-4-пиперидинил)этил)-6H-пирроло[3,2-f]-1,2-бензизоксазол-6-он), гептилфизостгмин, E-2020, Цитиколин, велнакрин малеат, сульфонилфториды, такие как метансульфонилфторид (Moos and Hershenson, 1989) и фенилметилсульфонилфторид (Ferris, 1990; Pope and Padilla, 1990), гуперзин В, миотин, суроакрин и его малеат, 7-метокситакрин, SM-10888 и его цитрат, ENA-713, ТКА-147, CP-118954, зифрозилон, (SR,9R)-5-(г-хлор-2-гидрокси-3-метоксибензилиден-амино)-11-этилиден-7-метил-1,2,5,6,9,10-гексагидро-5,9-метаноциклоокта[b]пиридин-2-он (ZT 1), стакофиллин, SPH 1371, SPH 1373 и SPH 1375, толзерин, гидрохлорид 1-(3-фторбензил)-4-[(2-фтор-5,6-диметокси-1-инданон-2-ил)метил]пиперидина (ER 127528), тиатолзерин, (-)-12-амино-3-хлор-9-этил-6,7,10,11-тетрагидро-7,11-метанциклоокта[b]хинолина гидрохлорид (гуперин X), сложный эфир гемифумарата N,N-диметил карбаминовой кислоты 4-[(S)-(метиламино)-3-(4-нитрофеноксипропил)фенила (RS 1259), 2-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-2,3-дигидро-9-метокси-1H-пирроло[3,4-b]хинолин-1-она гемифумарат (T 82), 1,3-дихлор- 6,7,8,9,10,12-гексагидроазепино [2,1-b]-хиназолин (CI 1002), N-гептилкарбаминовая кислота, 2,4а,9-триметил-2,3,4,4а,9,9а-гексагидро-1,2-оксазино[6,5-b]индол-6-ил сложный эфир-L-тартрата (CHF 2060), гидрохлорид 3-(2-[1-(1,3-диоколан-2-илметил)пиперидин-4-ил]этил)-3,4-дигидро-2H-1,3-бензоксазин-2,4-диона (E 2030), (3aS,8aR)-1,3a,8-триметил-1,2,3,3a,8,8a-гексагидропирроло[2,3-b]индол-5-ил сложный эфир N-[10-(диэтиламино)децил]карбаминовой кислоты (MF 247), 5-амино-6-хлор-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H-тиопирано-[3,4-b]хинолин (MF 8615), L-битартратгидрат сложного (3aS,8aR)-1,3a,8-триметил-1,2,3,3a,8,8a-гексагидропирроло[2,3-b]индол-5-илового эфира N-[8-(дис-2,6-диметилморфолин-4-ил)октил]карбаминовой кислоты (MF 268), (-)N-(3-пиперидинопропил)-N-деметилгалантамин (SPH 1286), N-пропаргил-3R-аминоиндан-5-ил-этилметилкарбамат (TV 3326), криптотаншинон, дигидротаншинон I и таншинон I.

В число ингибиторов ацетилхолинэстеразы, применимых в способах и композициях согласно настоящему изобретению, входят соединения или средства, перечисленные в:

i) заявке на патент США № 20080103105

Согласно одному варианту осуществления AChE представляет собой метрифонат, который также известен как метрифонат или трихлорофон, или его активный метаболит, 2,2-диметилдихлорвинилфосфат (или дихлорвос или DDVP). Метрифонат представлен следующей формулой:  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-PO-CHON-OC}_{13}$ .

Эхотиофат также известен как экотиопат, экотиофат йодид, фосфолин йодид, S-сложный эфир O,O'-диэтилфосфоротиоата (2-меркаптоэтил)триметиламмония, BRN 1794025, экотиопат или фосфолин.

Эхотиофат зарегистрирован под номером CAS 6736-03-4.

Согласно другим вариантам осуществления ингибитор AChE представляет собой аминокридин, такой как такрин или ипидакрин в качестве неограничивающих примеров. Такрин/COGNEX® (1,2,3,4-тетрагидро-9-аминокридина гидрохлорид) также известен как тетрагидроаминокридин или ТНА.

Такрин зарегистрирован под номером CAS 321-64-2. Ипидакрин также известен как Амиридин.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, ингибитор AChE представляет собой карбамат, такой как физостигмин, неостигмин или ривастигмин в качестве неограничивающих примеров.

Физостигмин, также известный как 1,2,3,3а,8а-гексагидро-1,3а,8-триметилметилкарбамат (сложный эфир) или (3аS,8аR)-пирроло[2,3-b]индол-5-ол, зарегистрирован под номером CAS 57-47-6. Он представляет собой третичный амин, способный проникать через гематоэнцефалический барьер.

Неостигмин или мета-гидроксифенилтриметилдиметилкарбамат (сложный эфир) аммония зарегистрирован под номером CAS 59-99-4.

Ривастигмин также известен как ривастигмина тартрат или (S)-N-этил-N-метил-3-[1-(диметиламино)этил]фенилкарбамата гидро-(2R, 3R)-тартрат или SDZ ENA 713 или ENA 713. Ривастигмин зарегистрирован под номером CAS 123441-03-2.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, ингибитор AChE представляет собой производное карбаматфенантрина, такое как галантамин, или его гидробромид в качестве неограничивающих примеров. Галантамин также известен как (4аS,6R,8аS)-4а,5,9,10,11,12-гексагидро-3-метокси-11-метил-6H-бензофуоро(3а,3,2-ef)(2)бензазепин-6-ол и его часто используют в его форме гидробромид. Галантамин зарегистрирован под номером CAS 357-70-0.

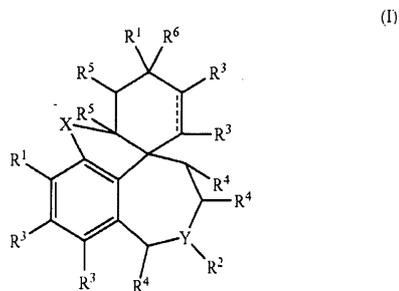
Ингибитор AChE также может представлять собой пиперидиновое производное, такое как донепезил в качестве неограничивающего примера. Донепезил также известен как 2,3-дигидро-5,6-диметокси-2-((1-(фенилметил)-4-пиперидинил)метил)-1H-инден-1-он, и он зарегистрирован под номером CAS 120014-06-4.

Итоприд также может представлять собой ингибитор AChE для применения согласно раскрытым в настоящем документе вариантам осуществления. Итоприд HCl зарегистрирован под номером CAS 122898-67-3. Согласно одному варианту осуществления, суммарная суточная доза для итоприда HCl составляет приблизительно от 25 мг приблизительно до 1000 мг, или приблизительно от 100 мг приблизительно до 300 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор AChE, или нейрогенный агент, представляет собой N-оксидное производное итоприда, который представляет собой первичный метаболит итоприда HCl у человека.

Другим ингибитором AChE для применения согласно раскрытым вариантам осуществления является (-)-гуперзин А, который также называют HupA и 1-амино-13-этилиден-11-метил-6-азатрицикло[7.3.1.0,2,7]тридека-2(7),3,10-триен-5-он. Он зарегистрирован под номером CAS 102518-79-6.

Согласно дополнительному варианту осуществления, ингибитор AChE представляет собой фенсерин, структура и синтез которого описаны в патенте США № 6495700.

Хотя галантамин является лишь примером ингибитора ацетилхолинэстеразы для применения согласно настоящему изобретению, другие ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут быть использованы в равной степени. Примеры таких соединений включают производные галантамина, например соединения формулы (I)



где

пунктирная линия обозначает одинарную или двойную углерод-углеродную связь;

два символа  $R^1$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, алкильную группу, арильную группу, аралкильную группу, гидроксилалкильную группу, тиоалкильную группу, карбоксилалкильную группу, карбоксилалкиламиногруппу, алкиламиногруппу, ацильную группу, цианогруппу, сульфогидрильную группу,  $C_1$ - $C_6$ алкоксигруппу, алкилтиогруппу,

пу, арилоксигруппу, арилтиогруппу, алифатическую или ароматическую карбамоильную группу, арил-коксигруппу, арилалкилтиогруппу, арилоксиметильную группу, алканоилоксигруппу, гидроксипропаной-локсигруппу, бензоилоксигруппу, бензоилоксигруппу, замещенную одной или несколькими группами  $R^3$ , определенными ниже, или арилоксикарбонильную группу;

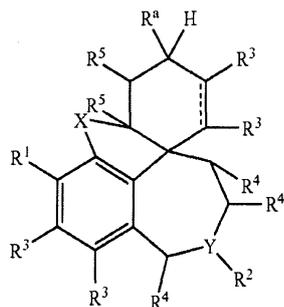
$R^2$  представляет собой атом водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкильную группу,  $C_2$ - $C_6$ -алкенильную группу (например, аллильную группу), арилалкильную группу, причем указанные алкильные, алкенильные и арилалкильные группы являются незамещенными или замещенными, по меньшей мере, одним атомом галогена, циклоалкильной группой, гидроксигруппой, алкоксигруппой, нитрогруппой, аминогруппой, аминал-килгруппой, ациламиногруппой, ароматической или неароматической гетероциклической группой (например,  $\alpha$ - или  $\beta$ -фурильной группой,  $\alpha$ - или  $\beta$ -тиенильной группой,  $\alpha$ - или  $\beta$ -тиенильной группой, пири-дильной группой, пиразинильной группой или пиримидильной группой), алкильную группу, замещен-ную ароматической гетероциклической группой, арильную группу (например, фенильную группу), арил-альную группу, цианогруппу, ароильную группу или циклоалкилметильную группу;

символы  $R^3$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, алкильную группу, арильную группу, арилалкильную группу, гидроксипропанойную группу, тиаалкильную группу, сульфогидрильную группу,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппу, арилоксигруппу, арилтиогруппу, арилалкоксигруппу, арилалкилтиогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, алкиламиногруппу, ариламино-группу, арилалкиламиногруппу, атом галогена или трифторметильную группу;

символы  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, трифторметильную группу или  $C_1$ - $C_4$ -алкильную группу;

два символа  $R^5$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водо-рода или гидроксиметильную группу;

$R^6$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_6$ -алкильную группу, или если символ  $R^1$  присоеди-нен к тому же атому углерода, что и  $R^6$ , и представляет собой атом водорода, то  $R^6$  представляет собой группу формулы (Ia)



где

$R^a$  представляет собой соединяющую связь и значения  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X и Y определены для формулы (1);

или  $R^6$  и  $R^1$ , присоединенный к тому же атому углерода, что и  $R^6$ , вместе представляют собой семи-карбазон;

X представляет собой атом кислорода или группу формулы  $-R^3$ , где значение  $R^3$  определено выше;

Y представляет собой атом азота или атом фосфора;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В представленных выше соединениях формулы (1), за исключением указанных особо случаев, ал-кильные группы могут быть неразветвленными или разветвленными и предпочтительно содержать от 1 до 10 атомов углерода, и их примеры включают метиловую, этиловую, пропиловую, изопропиловую, бутиловую, изобутиловую, втор-бутиловую, трет-бутиловую, пентиловую, гексиловую, гептиловую, ок-тиловую, нониловую и дециловую группы. По аналогии алкоксигруппы и другие простые производные алкильных групп предпочтительно содержат от 1 до 10, более предпочтительно от 1 до 6 атомов углеро-да.

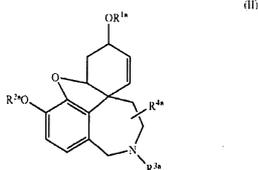
Арильные и гетероциклические группы могут быть незамещенными, или они могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из групп и атомов, определенных для  $R^3$ , при усло-вии, что любой из заместителей  $R^3$  может быть сам по себе дополнительно замещен замещенным арилом или гетероциклической группой.

Предпочтительными атомами галогена являются атомы фтора, хлора, брома и йода.

Предпочтительные соединения формулы (1) представляют собой соединения, в которых алкильные группы содержат от 1 до 8, более предпочтительно от 1 до 6, атомов углерода, атомы галогена представ-ляют собой атомы фтора, хлора или брома, арильные группы представляют собой фенильную группу (которая может быть замещенной или незамещенной, предпочтительно незамещенной), циклоалкильные группы содержат от 3 до 7 кольцевых атомов углерода (предпочтительно циклопропил или циклобутил), ацильные группы являются низшими (например,  $C_2$ - $C_6$ -алканоильные группы), и гетероциклические

группы являются ароматическими и содержат от 5 до 8 кольцевых атомов (например, тиенильная, фурильная, пиридилная, пирролильная или пиразинильная группы).

Особенно предпочтительные соединения для применения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (II)



где

$R^{1a}$  и  $R^{2a}$  являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода, ацильную группу (предпочтительно низшую алканойльную группу, такую как ацетильная группа) или  $C_1$ - $C_6$ -алкильную группу (такую как метильная, этильная, пропильная или изопропильная группа);

$R^{3a}$  представляет собой алкильную, алкенильную или аралкильную группу, каждая из которых может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими атомами галогена, или она представляет собой циклоалкильную группу, гидрокси, алкокси, нитро, amino, аминоалкильную группу, ациламино, ароматическую гетероциклическую группу, ароильную группу, ароилалкильную группу или цианогруппу; и

$R^{4a}$  представляет собой атом водорода или галогена;

и их фармацевтически приемлемые соли, в частности гидробромид, гидрохлорид, метилсульфонат и метилйодид.

Из указанных соединений особенно предпочтительным является галантамин и его соли или донепезил и его соли, в частности галогениды, такие как гидробромид галантамина или гидрохлорид донепезила.

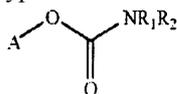
Производные галантамина, которые могут быть использованы согласно настоящему изобретению, включают норгалантамин, производные норгалантамина и эпигалантамин.

Другие соединения, которые могут быть использованы в качестве ингибитора ацетилхолинэстеразы, включают: физостигмин, такрин и аналоги такрина, фасцикулин, метрифонат, гептилфизостигмин, норпиродостигмин, норнеостигмин, неостигмин, пиридостигмин, хуперзин или его пролекарства, ривастигмин или его пролекарства, госсипол или фенсерин или его пролекарства.

В частности, другим предпочтительным ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил и его соли, в частности галогениды, такие как гидрохлорид донепезила.

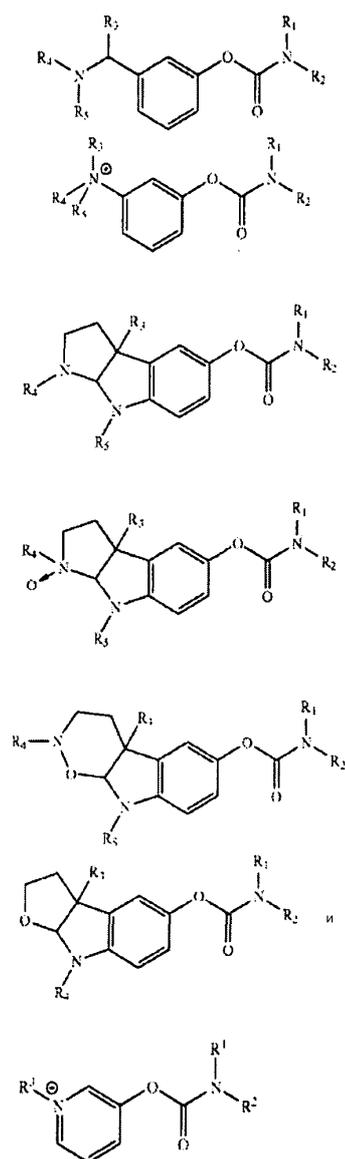
ii) Заявка на выдачу патента США № 2007027599

Согласно одному варианту осуществления, изобретение относится к сложному карбамоильному эфиру, характеризующемуся следующей структурой:



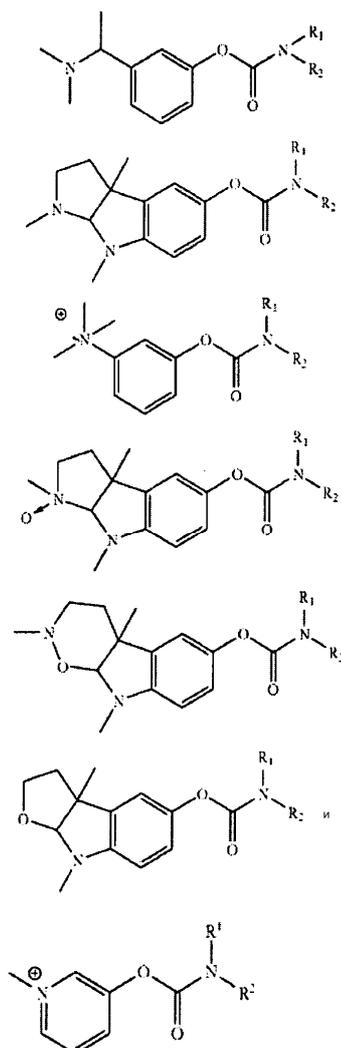
в которой А выбирают из группы, состоящей из незамещенного арила, замещенного арила, незамещенного гетероарила и замещенного гетероарила; и каждый из  $R^1$  и  $R^2$ , отдельно или в сочетании, выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного алкила, замещенного алкила, незамещенного аралкила, замещенного аралкила, незамещенного гетероалкила, замещенного гетероалкила, незамещенного гетероаралкила, замещенного гетероаралкила, незамещенного арила, замещенного арила, незамещенного гетероарила, замещенного гетероарила, незамещенного циклоалкила, замещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила.

Согласно дополнительному варианту осуществления изобретение относится к сложному карбамоильному эфиру, выбранному из группы, состоящей из



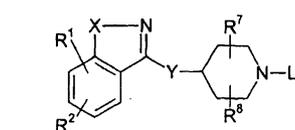
где каждый из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, отдельно или в сочетании, выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного алкила, замещенного алкила, незамещенного аралкила, замещенного аралкила, незамещенного гетероалкила, замещенного гетероалкила, незамещенного гетероаралкила, замещенного гетероаралкила, незамещенного арила, замещенного арила, незамещенного гетероарила, замещенного гетероарила, незамещенного циклоалкила, замещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила и замещенного гетероциклоалкила.

Согласно другому варианту осуществления, изобретение относится к сложному карбамоильному эфиру, выбранному из группы, состоящей из



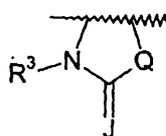
iii) Европейская патентная заявка EP 1050303

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой соединение формулы 1



в которой каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из группы, состоящей из водорода;  $(C_1-C_6)$ алкокси; бензилокси; фенокси; гидрокси; фенила; бензила; галогена; нитро; циано;  $-COR^5$ ;  $COOR^5$ ;  $-CONHR^5$ ;  $-NR^5R^6$ ;  $-NR^5COR^6$ ;  $-OCONR^5R^6$ ;  $-NHCOOR^5$ ;  $(C_1-C_6)$ алкила, который может быть замещен 1-3 атомами фтора;  $SO_pCH_2$ -фенила или  $SO_p$   $(C_1-C_6)$ алкила, где  $p$  равно 0, 1 или 2; пиридилметилокси или тиенилметилокси; 2-оксазолила; 2-тиазолила и бензолсульфонамида; где фенильные фрагменты указанных фенокси, бензилокси, фенильных, бензильных и бензолсульфонамидных групп, пиридилные и тиенильные фрагменты указанных пиридилметилокси или тиенилметилоксигрупп и оксазолильные и тиазолильные фрагменты указанных 2-оксазолильных и 2-тиазолильных групп могут быть замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $(C_1-C_4)$ алкила, трифторметила,  $(C_1-C_4)$ алкокси, циано, нитро и гидрокси;

или  $R^1$  и  $R^2$  соединены со смежными атомам углерода и образуют вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, группу формулы 2



в которой  $R^3$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;  
 $J$  представляет собой кислород, серу или  $NR^4$ ;  
 $R^4$  представляет собой водород или  $(C_1-C_4)$ алкил и

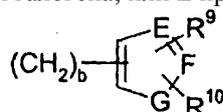
Q представляет собой кислород, серу, NH, CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH- или (CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>, где i представляет собой целое число от 1 до 3;

X представляет собой кислород или серу;

Y представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NR<sup>4</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, или -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, где n представляет собой целое число от 0 до 3, и m представляет собой целое число от 1 до 3;

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, фенила и бензила, где фенильные фрагменты указанных фенильных и бензильных групп могут быть замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, трифторметила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, циано, нитро и гидрокси; или NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> вместе образуют 4 или 5-членное кольцо, в котором один кольцевой атом представляет собой азот, а другие представляют собой углерод, кислород или азот; или NR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup> вместе образуют 4 или 5-членное лактамовое кольцо;

L представляет собой фенил, фенил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, циннамил или пиридилметил, где фенильные фрагменты указанного фенила и фенил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила могут быть замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилкарбонил, OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NHCOOR<sup>5</sup> и галогена; или L представляет собой группу формулы 3



в которой b представляет собой целое число от 1 до 4; R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, галогена и фенила; E и F независимо представляют собой -CH- или азот; и G представляет собой кислород, серу или NR<sup>4</sup>, при условии, что если оба E и F представляют собой азот, то один из R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> отсутствует; и

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилкарбонила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, при условии, что указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси не присоединен к углероду, который является смежным с азотом;

или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, соединение формулы 1 выбирают из группы, состоящей из:

5, 7-дигидро-7-метил-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло[4, 5-f]-1, 2-бензизоксазол-6-она;  
 5, 7-дигидро-7-этил-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло[4, 5-f]-1, 2-бензизоксазол-6-она;  
 5, 7-дигидро-3-[2-[1-(2-хлор-5-тиофенметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло[4, 5-f]-1, 2-бензизоксазол-6-она;  
 5, 7-дигидро-3-[2-[1-(2-метил-4-тиазолметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло[4, 5-f]-1, 2-бензизоксазол-6-она;  
 3-[2-[1-(3-бромфенилметил)-4-пиперидинил]этил]-5, 7-дигидро-6Н-пирроло[4, 5-f]-1, 2-бензизоксазол-6-она;  
 3-[2-[1-(4-бромфенилметил)-4-пиперидинил]этил]-5, 7-дигидро-6Н-пирроло[4, 5-f]-1, 2-бензизоксазол-6-она;  
 5, 7-дигидро-3-[3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пропил]-6Н-пирроло[4, 5-f]-1, 2-бензизоксазол-6-она;  
 6, 8-дигидро-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-7Н-пирроло[5, 4-g]-1, 2-бензизоксазол-7-она и  
 5, 7-дигидро-3-[3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло[4, 5-f]-1, 2-бензизоксазол-6-она;

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение формулы 1 представляет собой 5,7-дигидро-3-[3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло[4,5-f]-1,2-бензизоксазол-6-он.

iv) Опубликованная международная патентная заявка WO 2000/030446

а) Ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из галантамина, ликорамина и аналогов указанных соединений, в которых их метоксигруппа заменена другой алкоксигруппой, содержащей от одного до шести атомов углерода, гидроксигруппой, водородом, алканоилоксигруппой, бензоилокси или замещенной бензоилоксигруппой, карбонатной группой или карбаматной группой.

б) Ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из аналогов галантамина и ликорамина, в которых гидроксигруппа галантамина или ликорамина заменена алкоксигруппой, содержащей от одного до шести атомов углерода, водородом, алканоилоксигруппой, бензоилокси или замещен-

ной бензоилоксигруппой, карбонатной группой или карбаматной группой.

с) Ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из аналогов галантамина и ликорамина, в которых N-метильная группа галантамина или ликорамина заменена водородом, алкилом, бензилом или циклопропилметильной группой или замещенной или незамещенной бензоилоксигруппой.

д) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту а) выбирают из группы, состоящей из галантамина, ликорамина и их аналогов, в которых метоксигруппа таких соединений заменена водородом, гидроксигруппой или алкоксигруппой, содержащей от одного до шести атомов углерода, или ацилоксигруппой, содержащей от одного до семи атомов углерода.

е) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту а), где упомянутый ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из аналогов галантамина или ликорамина, где их метоксигруппа заменена моно- и диалкилкарбаматной или карбонатной группой, где алкильные группы содержат от 1 до 8 атомов углерода.

ф) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту е), где алкильная группа или группы упомянутых карбонатных или карбаматных групп содержат от 4 до 6 атомов углерода.

г) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту а), где упомянутый ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из аналогов галантамина или ликорамина, в которых их гидроксигруппа заменена моно- или диалкилкарбаматной или карбонатной группой, где алкильные группы содержат от 1 до 8 атомов углерода.

h) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту ф), где алкильная группа или группы указанных карбонатных или карбаматных групп содержат от 4 до 6 атомов углерода.

и) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту а), где упомянутый ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из аналогов галантамина или ликорамина, в которых их метоксигруппа заменена арилкарбаматной или карбонатной группой, где упомянутую арильную группу выбирают из фенила, нафтила, замещенных фенильных и замещенных нафтильных групп, где упомянутый заместитель выбирают из алкильных и алкоксигрупп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода, трифторметильных групп и галогенов.

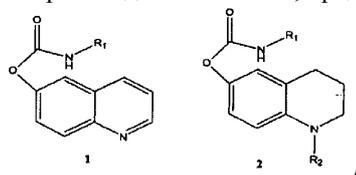
j) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту б), где упомянутый ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из аналогов галантамина и ликорамина, в которых их гидроксигруппа заменена арилкарбаматной или карбонатной группой, где упомянутую арильную группу выбирают из фенила, нафтила, замещенных фенильных и замещенных нафтильных групп, где упомянутый заместитель выбирают из алкильных и алкоксигрупп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода, трифторметильных групп и галогенов.

к) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту б), где упомянутый ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из галантамина, ликорамина и их аналогов, в которых гидроксигруппа указанных соединений заменена водородом или алкоксигруппой, содержащей от одного до шести атомов углерода, или ацильной группой, содержащей от одного до семи атомов углерода.

l) Ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно пункту а), где упомянутый ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из группы, состоящей из аналогов галантамина и ликорамина, в которых гидроксигруппа галантамина или ликорамина заменена алкоксигруппой, содержащей от одного до шести атомов углерода, водородом, алканоилоксигруппой, бензоилокси или замещенной бензоилоксигруппой, карбонатной группой или карбаматной группой.

в) Опубликованная международная патентная заявка WO 2006/070394

AChEI, который представляет собой производное хинолина, представленное ниже формулами 1 и 2:



в которых  $R^1$  = алкил, арил;  $R^2$  = H, алкил, аралкил.

Согласно одному варианту осуществления, полученные сложные хинолиниловые эфиры замещенной карбаминовой кислоты выбирают из группы, состоящей из:

- 1а) сложного хинолин-6-илового эфира гексилкарбаминовой кислоты;
- 1б) сложного хинолин-6-илового эфира гептилкарбаминовой кислоты;
- 1с) сложного хинолин-6-илового эфира (2-хлорфенил)карбаминовой кислоты;
- 1д) сложного хинолин-6-илового эфира (3-бром-фенил)карбаминовой кислоты;
- 2а) сложного 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира гексилкарбаминовой кислоты;
- 2б) сложного 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира гептилкарбаминовой кислоты;
- 2с) сложного 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (3-бром-фенил)карбаминовой кислоты;
- 2д) сложного 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (2-хлорфенил)карбаминовой кислоты;
- 2е) сложного 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (4-хлор-3-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты;

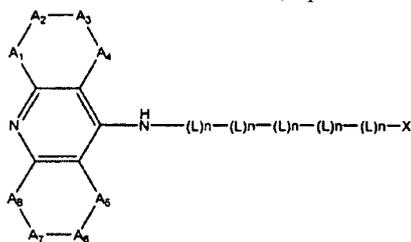
- 2f) сложного 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (4-бром-фенил)карбаминовой кислоты;  
 2g) сложного 1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира гептилкарбаминовой кислоты;  
 2h) сложного 1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира гексилкарбаминовой кислоты;  
 2i) сложного 1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (2-хлорфенил)карбаминовой кислоты;  
 2j) сложного 1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (3-бром-фенил)карбаминовой кислоты;  
 2к) сложного 1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (4-хлор-3-трифторметил-фенил)карбаминовой кислоты;  
 2l) сложного 1-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (4-бром-фенил)карбаминовой кислоты;  
 2m) сложного 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира гексилкарбаминовой кислоты;  
 2n) сложного 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира гептилкарбаминовой кислоты;  
 2o) сложного 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (2-хлорфенил)карбаминовой кислоты;  
 2р) сложного 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (3-бром-фенил)карбаминовой кислоты;  
 2q) сложного 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (4-хлор-3-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты;  
 2г) сложного 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илового эфира (4-бром-фенил)карбаминовой кислоты.

Согласно одному варианту осуществления изобретения, если R<sup>1</sup> представляет собой арил, то его выбирают из группы, состоящей из 2-хлор-, 3-бром-, 4-бром- и 4-хлор-3-трифторметилфенила.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из метила и бензила.

vi) Опубликованная международная патентная заявка WO 2004/032929

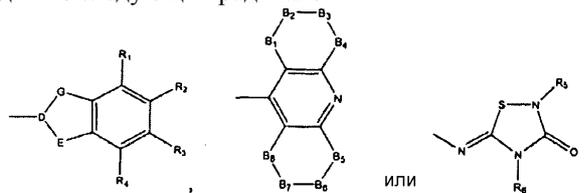
Один вариант осуществления относится к соединениям, представленных общей формулой



Формула I

где

X представляет собой один из следующих радикалов



L независимо выбирают из -C(R)(R''), -CO-, -O- или -NR', n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, R и R'' независимо выбирают из водорода, алкила, арила, гетероарила, галогена, галогеналкила, алкокси, гидроксила, нитро и алкилтио,

D независимо выбирают из -C(R<sup>9</sup>)-, =C- или -N-, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup>, A<sup>8</sup>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, B<sup>4</sup>, B<sup>5</sup>, B<sup>6</sup>, B<sup>7</sup>, B<sup>8</sup>, G и E независимо выбирают из -CO-, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, =C(R<sup>10</sup>)-, -N(R<sup>12</sup>)-, =N-, -O-, -S(O)-,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбирают из водорода, алкила, алкокси, гидроксила, алкилтио, циклоалкила, галогеналкила, галогена, арила, -(Z)n-, арила, гетероарила, -O(R<sup>7</sup>), -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>, циано, нитро и меркапто, арила, замещенного алкилом, алкокси, гидроксид, галогеном, галогеналкилом, нитро или алкилтио; и гетероарила, замещенного алкилом, алкокси, гидроксид, галогеном, галогеналкилом, нитро или алкилтио,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбирают из водорода, алкила, алкокси, гидроксила, циклоалкила, галогеналкила, арила, гетероарила, арила, замещенного алкилом, алкокси, гидроксид, галогеном, галогеналкилом или алкилтио; и гетероарила, замещенного алкилом, алкокси, гидроксид, галогеном, галогеналкилом, нитро или алкилтио,

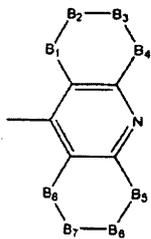
Z независимо выбирают из -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -C(O)-, -O-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -S(O)<sub>n</sub>, N(R<sup>7</sup>)-,

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо выбирают из водорода, алкила, алкокси, алкилтио, циклоалкила, галогеналкила,

галогена, арила, гетероарила, циано, нитро, меркапто, арила, замещенного алкилом, алкокси, гидрокси, галогеном, галогеналкилом, нитро или алкилтио; и гетероарила, замещенного алкилом, алкокси, гидрокси, галогеном, галогеналкилом, нитро или алкилтио,

t равно 0, 1 или 2.

В общем, при условии, что если X представляет собой

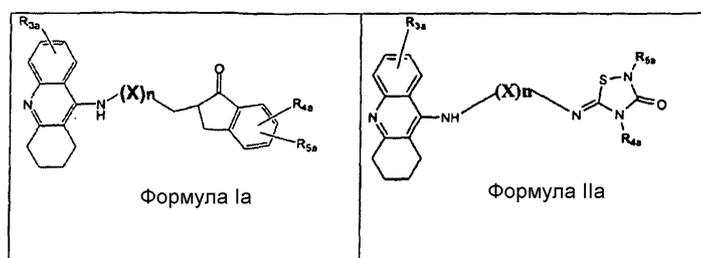


то

a) каждый из атомов в группах A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>-A<sup>8</sup>, B<sup>1</sup>-B<sup>4</sup> и B<sup>5</sup>-B<sup>8</sup> ни в коем случае одновременно не представляет собой =C(R<sup>10</sup>)-, и

b) каждый из атомов в одной из двух групп A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup> и A<sup>5</sup>-A<sup>8</sup>, и каждый из атомов в одной из двух групп B<sup>1</sup>-B<sup>4</sup> и B<sup>5</sup>-B<sup>8</sup> ни в коем случае одновременно не представляет собой =C(R<sup>10</sup>)-.

В родственном аспекте, изобретение относится к соединениям формулы (1) и представлено общими формулами Ia и IIa



где

X представляет собой -C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)-, -CO-, -O- или -NR<sup>1a</sup>-;

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

R<sup>1a</sup> и R<sup>2a</sup> независимо выбирают из водорода, алкила, арила, галогена, галогеналкила;

R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>5a</sup> независимо выбирают из водорода, алкила, циклоалкила, галогеналкила, галогена, арила, -(Z)нафтила, гетероарила, OR<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -C(O)OR<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>t</sub>-;

t равно 0, 1 или 2;

Z независимо выбирают из C(R<sup>3a</sup>)(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, -O-, C(=NR<sup>3a</sup>)-, -S(O)<sub>t</sub>-, N(R<sup>3a</sup>)-.

#### Определения

В пункте vi) следующие термины имеют следующие значения:

Термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей только атомы углерода и водорода и не содержащей ненасыщенные связи, содержащей от одного до восьми атомов углерода и связанной с оставшейся частью молекулы одинарной связью, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил и т.д. Алкильные радикалы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галогены, гидроксил, алкоксиды, карбокси, циано, карбонил, ацил, алкоксикарбонил, амина, нитро, меркапто и алкилтио. Предпочтительно, алкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил.

Термин "алкокси" относится к радикалу формулы -OR<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой описанный выше алкильный радикал, например, метокси, этокси, пропокси и т.д.

Термин "алкоксикарбонил" относится к радикалу формулы -C(O)OR<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой описанный выше алкильный радикал, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и т.д.

Термин "алкилтио" относится к радикалу формулы -SR<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой описанный выше алкильный радикал, например, метилтио, этилтио, пропилтио и т.д.

Термин "амино" относится к радикалу формулы -NH<sub>2</sub>.

Термин "арил" относится к фенильному или нафтильному радикалу. Арильный радикал может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей гидрокси, меркапто, галогены, алкил, фенил, алкокси, галогеналкил, нитро, циано, диалкиламино, аминоалкил, ацил и алкоксикарбонил, определенные в настоящем документе.

Термин "ацил" относится к радикалу формулы -C(O)-R<sup>a</sup> и -C(O)-R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой описанный выше алкильный радикал, и R<sup>b</sup> представляет собой описанный выше арильный радикал, например ацетил, пропионил, бензоил и подобные.

Термин "карбокси" относится к радикалу формулы  $-C(O)OH$ .

Термин "циано" относится к радикалу формулы  $-CN$ .

Термин "циклоалкил" относится к устойчивым циклам из 3-10 моноциклических или бициклических групп, которые являются насыщенными или частично насыщенными, и состоит исключительно из атомов углерода и водорода. Этот термин также включает циклоалкильные радикалы, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, галоген, гидроксильный, амино, циано, нитро, алкокси, карбокси и алкоксикарбонил.

Термин "галогены" относится к брому, хлору, йоду или фтору.

Термин "галогеналкил" относится к алкильному радикалу, определенному выше, который замещен одним или несколькими атомами галогена, также определенными выше, например, трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и подобные.

Термин "гетероцикл" относится к гетероциклическому радикалу. Гетероцикл относится к устойчивому циклу из 3-15 членов, содержащему атомы углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу. Для целей настоящего изобретения гетероцикл может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую систему, которая может включать в себя конденсированные кольца, и атомы азота, углерода или серы могут быть необязательно окислены, атом азота может быть необязательно кватернизированным, и гетероцикл может быть частично или полностью насыщенным или ароматическим. Примеры таких гетероциклических соединений включают без ограничения азепины, бензимидазол, бензотиазол, фуран, изотиазол, имидазол, индол, пиперидин, пиперазин, пурин, хинолин, тиадиазол, тетрагидрофуран. Гетероцикл может быть необязательно замещен  $R^3$  и  $R^4$ , определенными в кратком описании изобретения.

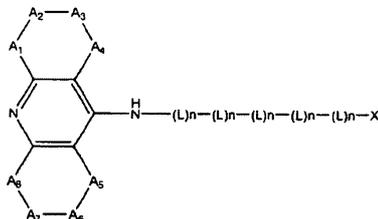
Термин "меркапто" относится к радикалу формулы  $-SH$ .

Термин "нитро" относится к радикалу формулы  $-NO_2$ .

В цепи  $-(L)n-(L)n-(L)n-(L)n-$  каждая группа  $-(L)n-$  предпочтительно представляет собой  $-(CH_2)n-$  (где  $n$  не равно нулю),  $-CO-NH-$  или  $-NCH_3-$ .

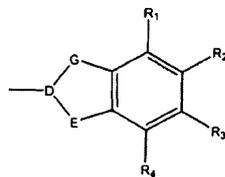
Предпочтительно, существует по меньшей мере одна или две группы  $-(L)n-$ , где  $n$  не равно нулю. Подходящая цепь соответствует формуле  $-(CH_2)n-$ ,  $-(CH_2)n-NR^a-$ ,  $-(CH_2)n-$ ,  $-(CH_2)n-NR^a-CO-$ ,  $-(CH_2)n-NR^a-CO-(CH_2)n-$  или  $-(CH_2)n-NR^a-(CH_2)n-NR^a-CO-$ , где каждый  $n$  не равен нулю, и каждый  $R^a$  представляет собой  $-NH-$  или  $-NCH_3-$ , обычно предпочтительно  $-NH-$ . Общая сумма целых чисел  $n$  предпочтительно находится в диапазоне от 2 до 15.

В формуле



каждая группа A (то есть  $A^1-A^8$ ) предпочтительно представляет собой  $=CH-$  или  $-CH_2-$ , хотя один или оба из  $A^2$  и  $A^7$  могут представлять собой галоген, в частности хлор, если оставшиеся группы A представляют собой  $=CH-$ .

Некоторые AChEI представляют собой соединения, в которых X представлен следующей формулой:



Предпочтительно D представляет собой  $-CH-$ ,  $=C-$  или  $-N-$ . Предпочтительно E представляет собой  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $=CH-$ ,  $=N-O-$  или  $-S-$ . Предпочтительно G представляет собой  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $=CH-$  или  $=N-$ . Предпочтительно  $R^1-R^4$  представляют собой водород.

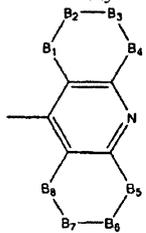
Согласно некоторым вариантам осуществления указанные соединения представляют собой соединения, в которых X представляет собой: фталиимидил (1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил), индол-2-ил, инданон-2-ил, бензимидазол-2-ил, индандион-2-ил, индазол-2-ил, бензофуран-2-ил, бензотиофен-2-ил или бензотриазол-2-ил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой соединения, в которых X представляет собой фталиимид (1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил), и циклическая часть формулы I представляет собой 9-акридинил, 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил или 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил. Некоторые соединения представляют собой 2-[6-(акридин-9-иламино)гексил]изоиндол-1,3-дион (6), 2-[7-(акридин-9-иламино)гептил]изоиндол-1,3-дион (7), 2-[8-

(акридин-9-иламино)октил] изоиндол-1,3-дион (8), 2-[9-(акридин-9-иламино)нонил]изоиндол-1,3-дион (9), N-[7-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)гептил]-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)ацетамид (10), N-(3-{[3-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)пропил]метиламино}пропил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)ацетамид (11), N-[6-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)-ексил]-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)ацетамид (12), 2-[6-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)гексиламино]индан-1,3-дион (3), 2-[7-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)гептил]изоиндол-1,3-дион (4) и 2-[8-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)октил]изоиндол-1,3-дион (5).

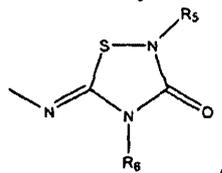
Некоторые соединения представляют собой соединения, в которых X представляет собой 1-инданон-2-ил, и циклическая часть формулы 1 представляет собой 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил; в число таких соединений, помимо прочего, включены следующие соединения: 5,6-диметокси-2-{[7-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)гептиламино]метил}индан-1-он (1) и 5,6-диметокси-2-{[6-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)гексиламино]метил}индан-1-он (2).

В таких соединениях, в которых X представлен следующей формулой:



каждая группа В (то есть В<sup>1</sup>-В<sup>8</sup>) предпочтительно представляет собой =СН- или -СН<sub>2</sub>-, хотя один или оба из В<sup>2</sup> и В<sup>7</sup> могут представлять собой галоген, в частности, хлор, если оставшиеся группы В представляют собой =СН-. Некоторые соединения представляют собой соединения, в которых X представляет собой 9-акридинил, 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил и 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил. Среди таких соединений есть соединения, в которых циклическая часть формулы I представляет собой: 9-акридинил, 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил или 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил; в число таких соединений, помимо прочего, включены следующие соединения: N-[2-(6-хлор-1,2,3,4,4а,9а-гексагидроакридин-9-иламино)этил]-N'-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)-N-метилэтан-1,2-диамин (19), N-акридин-9-ил-N'-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)нонан-1,9-диамин (20), N-акридин-9-ил-N'-[2-(1,2,3,4,4а,9а-гексагидроакридин-9-иламино)этил]-N'-метилэтан-1,2-диамин (21), N-[2-(акридин-9-иламино)этил]-N'-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)-N-метилэтан-1,2-диамин (22), N-акридин-9-ил-N'-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)гептан-1,7-диамин (23) и N-акридин-9-ил-N'-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)октан-1,8-диамин (24).

В таких соединениях, в которых X представлен следующей формулой:



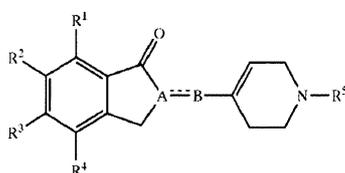
группы R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой подходящий алкил или замещенный алкил, а именно алкоксикарбонилалкил.

Предпочтительные соединения представляют собой соединения, в которых циклическая часть формулы I представляет собой: 9-акридинил, 6-хлор, 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил или 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил; в число таких соединений, помимо прочего, включены следующие соединения: 2-этил-4-изопропил-5-[7-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)гептилимино]-[1,2,4]тиадиазолидин-3-он (13), 2-этил-4-изопропил-5-[9-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)нонилимино]-[1,2,4]тиадиазолидин-3-он (14), сложный этиловый эфир 4-изопропил-3-оксо-5-[9-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)нонилимино]-[1,2,4]тиадиазолидин-2-карбоновой кислоты (15), 4-этил-2-пропил-5-[7-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)гептилимино]-[1,2,4]тиадиазолидин-3-он (16), 4-этил-2-изопропил-5-[8-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)октилимино]-[1,2,4]тиадиазолидин-3-он (17) и 4-этил-2-изопропил-5-[6-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-иламино)гексилимино]-[1,2,4]тиадиазолидин-3-он (18).

vii) Заявка на выдачу патента США № 20050124642

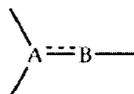
Согласно некоторым вариантам осуществления AChEI представляет собой:

1) соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), представленное формулой

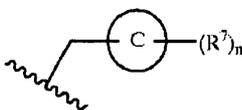


в формуле (I)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой группу, выбранную из атома водорода, атома галогена, гидроксильной группы, нитрильной группы, алкильной группы, содержащей от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильной группы, содержащей от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, алкоксигруппы, содержащей от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкоксигруппы, содержащей от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, ацильной группы, содержащей от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонильной группы, которая может быть замещена,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламинокарбонилкоксигруппы, которая может быть замещена, ди- $(C_1$ - $C_6)$ -алкиламинокарбонилкоксигруппы, которая может быть замещена, нитрогруппы, аминогруппы, которая может быть замещена, амидной группы, которая может быть замещена, меркаптогруппы и тиоалкоксигруппы, содержащей от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, где  $R^1$  и  $R^2$ , или  $R^2$  и  $R^3$ , или  $R^3$  и  $R^4$  могут вместе образовывать алифатическое кольцо, ароматическое кольцо, гетероциклическое кольцо или алкилендиоксикольцо;

частичная структура



представляет собой группу, представленную  $>C-CH-(CH_2)_m$ -или  $>C(R^6)-CH(R^6)-(CH_2)_m$ - (где  $m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5; и  $R^6$  представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, нитрильную группу, галогеналкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, гидроксиалкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, циано- $C_1$ - $C_6$ -алкильную группу, аминоалкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, нитрогруппу, азидную группу, аминогруппу, которая может быть замещена, карбамоильную группу, которая может быть замещена, карбоксильную группу, которая может быть замещена, меркаптогруппу или тиоалкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода; и  $R^5$  представляет собой атом водорода, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкенильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкинильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, 2,2-(алкилендиокси)этиловую группу или группу, представленную формулой



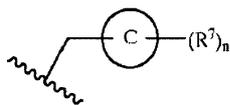
где кольцо  $C$  представляет собой бензольное кольцо, алифатическое кольцо или гетероциклическое кольцо;  $R^7$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, нитрильную группу, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкенильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкинильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены,  $C_1$ - $C_6$ -алокси-алкоксигруппу, которая может быть замещена, арилоксигруппу, которая может быть замещена, аралилоксигруппу, которая может быть замещена или т.п., где два из  $R^7$  могут вместе образовывать алифатическое кольцо, ароматическое кольцо, гетероциклическое кольцо или алкилендиоксикольцо; и  $n$  представляет собой целое число от 1 до 5, его фармакологически приемлемая соль или их гидрат;

2) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 1), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой атомы водорода; и  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены или циклоалкоксигруппу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, или  $R^2$  и  $R^3$  могут вместе образовывать алифатическое кольцо, ароматическое кольцо, гетероциклическое кольцо или алкилендиоксикольцо;

3) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пунктах 1) или 2), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где  $R^6$  представляет собой атом водорода, атом галогена или алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода;

4) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в любом из пунктов 1)-3), его

фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где  $R^5$  представляет собой группу, представленную формулой



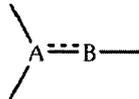
в которой значения кольца  $C$ ,  $R^7$  и  $n$  определены выше;

5) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 4), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где кольцо  $C$  представляет собой бензольное кольцо или циклоалкильное кольцо, содержащее от трех до восьми атомов углерода;

6) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 4), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где  $R^7$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкенильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкинильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, или два из  $R^7$  могут вместе образовывать алифатическое кольцо, ароматическое кольцо, гетероциклическое кольцо или алкилендиоксикольцо;

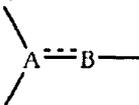
7) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 4), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где  $n$  представляет собой целое число, равное 1 или 2;

8) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в любом из пунктов 1)-7), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где частичная структура



представляет собой группу, представленную  $>C(R^6)-CH(R^6)-(CH_2)_m-$  (где  $m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5; и  $R^6$  представляет собой атом водорода);

9) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в любом из пунктов 1)-7), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где частичная структура



представляет собой группу, представленную  $>C(R^6)-CH(R^6)-(CH_2)_m-$  (где  $m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5; и  $R^6$  представляет собой атом галогена, гидроксильную группу, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, нитрильную группу, галогеналкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, гидроксиалкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, циано- $C_1-C_6$ -алкильную группу, аминоалкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, нитрогруппу, азидную группу, аминогруппу, которая может быть замещена, карбамоильную группу, которая может быть замещена, карбоксильную группу, которая может быть замещена, меркаптогруппу или тиоалкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода);

10) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 1), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), представленное формулой (I), выбирают из:

(1) 1-бензил-4-[(5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил]метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина,

(2) 1-бензил-4-[(5,6-диэтокси-1-инданон)-2-ил]метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и

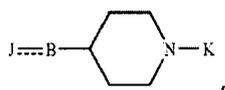
(3) 1-бензил-4-[(5,6-диэтокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина;

Например, см. также ингибиторы AChEI, представленные в Brufani et al, Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker et al., pp. 171-177 (1996); Schmidt et al., Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker et al., pp. 217-221 (1996); Vargas et al., Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker et al., pp. 261-255 (1996); Greig et al., Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker et al., pp. 231-237 (1996); and Giacobini, Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy eds. Becker et al., pp. 187-204 (1996).

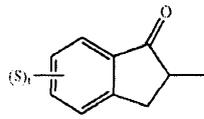
viii) Патент США № 7378425

Согласно некоторым вариантам осуществления следующие соединения (1)-(4) представляют собой соединения, обладающие активностью ингибитора ацетилхолинэстеразы.

(1) Циклическое производное амина, представленное следующей формулой, его фармакологически приемлемая соль или их гидрат

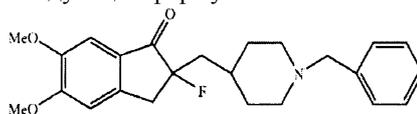


где J, например, представлен формулой



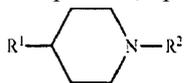
где S, например, представляет собой низшую алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода; и t равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4); B, например, представляет собой метиленовую цепь; K, например, представляет собой бензильную группу, которая может быть замещена; и частичная структура: - представляет собой одинарную связь или двойную связь, при условии исключения соединения, в котором J представляет собой 5,6-диметокси-1-инданон-2-ильную группу, B представляет собой  $-CH_2-$ группу, и K представляет собой незамещенную бензильную группу, его фармакологически приемлемой соли или их гидрата (JP-B22733203).

(2) Соединение, представленное следующей формулой:

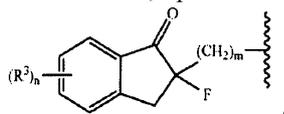


или его фармакологически приемлемая соль (JP-A 2000-319257).

(3) Фторид 4-замещенного производного пиперидина, представленный следующей формулой:



где  $R^1$ , например, представляет собой заместитель, представленный

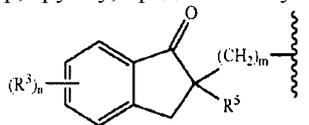


где  $R^3$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой, например, алкокси-группу, содержащую от одного до шести атомов углерода; m равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 6; и n представляет собой целое число от 1 до 4); и  $R^2$  представляет собой, например, бензильную группу, которая может быть замещена, при условии исключения 1-бензил-4-[(5,6-диметокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метилпиперидина или его фармакологически приемлемой соли), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат (JP-A 2000-319258).

(4) 4-замещенное производное пиперидина, представленное следующей формулой:



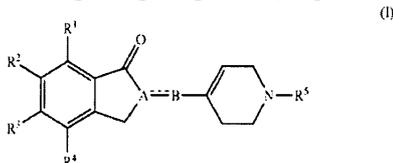
(где  $R^1$  представляет собой, например, группу, представленную формулой



где  $R^3$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой, например, алкокси-группу, содержащую от одного до шести атомов углерода;  $R^5$ , например, представляет собой атом галогена, за исключением атома фтора; m равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 6; и n представляет собой целое число от 1 до 4; и  $R^2$ , например, представляет собой бензильную группу, которая может быть замещена), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат (JP-A 2001-139547).

Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к:

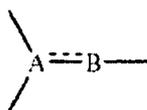
1) Соединению (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиперидина), представленному формулой



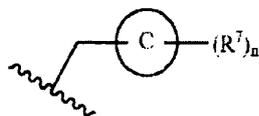
в формуле (I)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой группу, выбранную из атома водорода, атома галогена, гидроксильной группы, нитрильной группы, алкильной группы, содержащей от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, цик-

лоалкильной группы, содержащей от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, алкоксигруппы, содержащей от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкоксигруппы, содержащей от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, ацильной группы, содержащей от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонильной группы, которая может быть замещена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламинокарбонилкоксигруппы, которая может быть замещена, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламинокарбонилкоксигруппы, которая может быть замещена, нитрогруппы, аминогруппы, которая может быть замещена, амидной группы, которая может быть замещена, меркаптогруппы и тиоалкоксигруппы, содержащей от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> могут вместе образовывать алифатическое кольцо, ароматическое кольцо, гетероциклическое кольцо или алкилендиоксикольцо;

частичная структура



представляет собой группу, представленную >C-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-или >C(R<sup>6</sup>)-CH(R<sup>6</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (где m представляет собой 0 или целое число от 1 до 5; и R<sup>6</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, нитрильную группу, галогеналкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, гидроксиалкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, циано-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу, аминоалкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, нитрогруппу, азидную группу, аминогруппу, которая может быть замещена, карбамоильную группу, которая может быть замещена, карбоксильную группу, которая может быть замещена, меркаптогруппу или тиоалкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода; и R<sup>5</sup> представляет собой атом водорода, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкенильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкинильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, 2,2-(алкилендиокси)этиловую группу или группу, представленную формулой



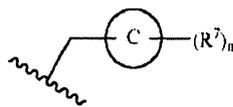
где кольцо C представляет собой бензольное кольцо, алифатическое кольцо или гетероциклическое кольцо; R<sup>7</sup> являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, нитрильную группу, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкенильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкинильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алокси-алкоксигруппу, которая может быть замещена, арилоксигруппу, которая может быть замещена, аракилоксигруппу, которая может быть замещена или т.п., где два из R<sup>7</sup> могут вместе образовывать алифатическое кольцо, ароматическое кольцо, гетероциклическое кольцо или алкилендиоксикольцо; и

n представляет собой целое число от 1 до 5, его фармакологически приемлемая соль или их гидрат;

2) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 1), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где R<sup>1</sup> и R<sup>4</sup> представляют собой атомы водорода; и R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены или циклоалкоксигруппу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут вместе образовывать алифатическое кольцо, ароматическое кольцо, гетероциклическое кольцо или алкилендиоксикольцо;

3) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 1) или 2), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где R<sup>6</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена или алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода;

4) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в любом из пунктов 1)-3), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где R<sup>5</sup> представляет собой группу, представленную формулой



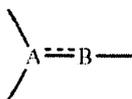
где значения кольца С,  $R^7$  и  $n$  определены выше;

5) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 4), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где кольцо С представляет собой бензольное кольцо или циклоалкильное кольцо, содержащее от трех до восьми атомов углерода;

6) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 4), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где  $R^7$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, алкенильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода, которые могут быть замещены, циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, которые могут быть замещены, или два  $R^7$  могут вместе образовывать алифатическое кольцо, ароматическое кольцо, гетероциклическое кольцо или алкилендиоксицикло;

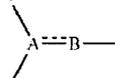
7) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 4), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где  $n$  представляет собой целое число, равное 1 или 2;

8) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в любом из пунктов 1)-7), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где частичная структура



представляет собой группу, представленную  $>C(R^6)-CH(R^6)-(CH_2)_m-$ , где  $m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5; и  $R^6$  представляет собой атом водорода;

9) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в любом из пунктов 1)-7), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где частичная структура

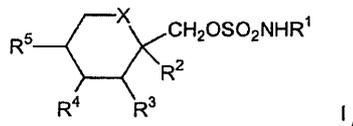


представляет собой группу, представленную  $>C(R^6)-CH(R^6)-(CH_2)_m-$  (где  $m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5); и  $R^6$  представляет собой атом галогена, гидроксильную группу, алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, нитрильную группу, галогеналкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, гидроксильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, циано- $C_1-C_6$ -алкильную группу, аминоалкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, нитрогруппу, азидную группу, аминогруппу, которая может быть замещена, карбоамидную группу, которая может быть замещена, карбоксильную группу, которая может быть замещена, меркаптогруппу или тиоалкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода;

10) Соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина), описанное в пункте 1), его фармакологически приемлемая соль или их гидрат, где представленное формулой (I) соединение (1-инданон)-(1,2,3,6-тетрагидропиридина) выбирают из:

- (1) 1-бензил-4-[(5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил]метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина,
  - (2) 1-бензил-4-[(5,6-диэтокси-1-инданон)-2-ил]метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и
  - (3) 1-бензил-4-[(5,6-диэтокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина.
- ix) Опубликованная международная патентная заявка WO2 003/020289

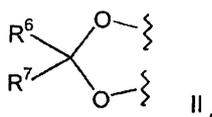
Соединения формулы I согласно настоящему изобретению представляют собой соединения следующей общей формулы I:



где

X представляет собой  $CH_2$  или кислород;

$R^1$  представляет собой водород или алкил; и  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой водород или низший алкил и, если X представляет собой  $CH_2$ , то  $R^4$  и  $R^5$  могут представлять собой алкеновые группы, соединенные с образованием бензольного кольца, и, если X представляет собой кислород, то  $R^2$  и  $R^3$  и/или  $R^4$  и  $R^5$  вместе могут представлять собой метилendioксигруппу следующей формулы II:



где  $R^6$  и  $R^7$  являются одинаковыми или различными и представляют собой водород, низший алкил, или представляют собой алкил и соединены вместе с образованием циклопентильного или циклогексильного кольца.

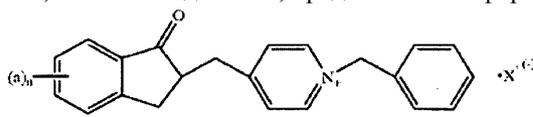
$R^1$ , в частности, представляет собой водород или алкил, содержащий приблизительно 1-4 атомов углерода, такой как метил, этил и изопропил. По всему тексту настоящего описания алкил включает неразветвленный и разветвленный алкил. Алкильные группы  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  содержат приблизительно от 1 до 3 атомов углерода и включают метил, этил, изопропил и н-пропил.

Если X представляет собой  $CH_2$ , то  $R^4$  и  $R^5$  могут быть объединены с образованием бензольного кольца, конденсированного с 6-членным X-содержащим кольцом, например,  $R^4$  и  $R^5$  определены как алттриенильная группа  $=C-CH=CH-CH=$ .

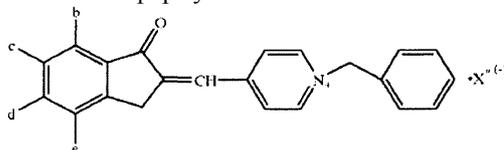
Конкретная группа соединений формулы 1 включает соединения, в которых X представляет собой кислород, и  $R^2$  и  $R^3$  вместе с  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой метилendioксигруппу формулы II, в которой  $R^6$  и  $R^7$  оба представляют собой водород, оба представляют собой алкил или объединены с образованием спироциклопентильного или циклогексильного кольца, в частности, если  $R^6$  и  $R^7$  оба представляют собой алкил, такой как метил. Вторая группа соединений включает соединения, в которых X представляет собой  $CH_2$ , и  $R^4$  и  $R^5$  объединены с образованием бензольного кольца. Третья группа соединений формулы I включает соединения, в которых  $R^2$  и  $R^3$  оба представляют собой водород.

х) Заявка на выдачу патента США № 2003069289

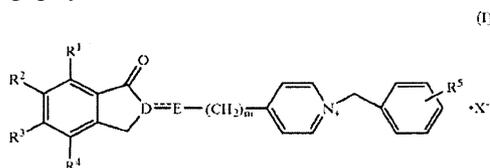
Ввиду описанных выше обстоятельств авторы настоящего изобретения провели широкие исследования, в которых было обнаружено, что как соединение, представленное формулой



где фрагменты "a" являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкоксигруппу; n представляет собой целое число от 1 до 4; и  $X^{(c)}$  представляет собой ион галогена, так и соединение, представленное формулой

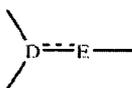


где b, c, d и e являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой водород или неразветвленный или разветвленный  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонил,  $C_{1-6}$ алкиламинокарбонил, ди- $(C_{1-6}$ алкил)аминокарбонил или галоген; и  $X^{(c)}$  представляет собой анион из числа хлорида, бромида, йодида и сульфата, проявляют отличное ингибирующее действие в отношении ацетилхолинэстеразы. Кроме того, на основе сделанных открытий, было обнаружено, что соль 1-бензилпиридина, представленная формулой



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными и представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, нитрильную группу,  $C_{1-6}$ алкильную группу,  $C_{1-6}$ алкоксигруппу,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонильную группу,  $C_{1-6}$ алкиламинокарбонилгруппу или ди- $(C_{1-6}$ алкил)аминокарбонилгруппу;  $R^5$  представляет собой атом водорода, атом галогена,  $C_{1-6}$ алкильную группу,  $C_{2-6}$ алкенильную группу или  $C_{2-6}$ алкинильную группу;

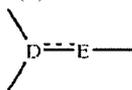
частичная структура:



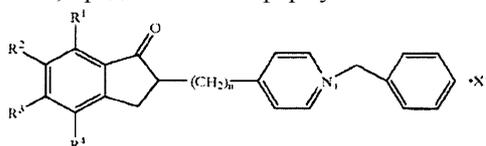
представляет собой группу, представленную формулой  $>C(R^6)-CH_2-$ , где  $R^6$  представляет собой атом водорода или атом галогена) или  $>C-CH-$ ; X представляет собой галогенид-ион или органический ион сульфоновой кислоты; и m равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5, проявляют отлич-

ное ингибирующее действие в отношении ацетилхолинэстеразы, оформив тем самым настоящее изобретение.

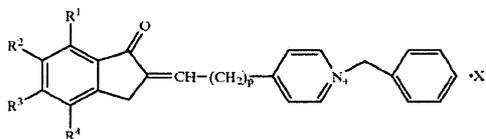
То есть, первый аспект настоящего изобретения представляет собой (1) ингибитор ацетилхолинэстеразы, содержащий соль 1-бензилпиридиния, представленную выше формулой (I); (2) кроме того, в вышеуказанном пункте (1)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга, и каждый представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкоксигруппу; (3) в вышеуказанном пункте (1)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга, и каждый представляет собой атом водорода или метоксигруппу; (4) в вышеуказанном пункте (1)  $R^1$  и  $R^4$  могут представлять собой атом водорода; и  $R^2$  и  $R^3$  могут представлять собой метоксигруппу; (5) в вышеуказанном пункте (1)  $R^5$  может представлять собой атом водорода; (6) в вышеуказанном пункте (1) частичная структура



может представлять собой группу, представленную формулой  $>C(R^6)-CH_2-$ , где  $R^6$  представляет собой атом водорода или атом галогена; (7) в вышеуказанном пункте (1)  $m$  может быть равно 0, 2 или 4; (8) в вышеуказанном пункте (1) галогенид-ион, представленный  $X^-$ , может представлять собой хлорид-ион, бромид-ион или йодид-ион, предпочтительно хлорид-ион или бромид-ион; (9) в вышеуказанном пункте (1) органический ион сульфоновой кислоты, представленный  $X^-$ , может представлять собой ион метансульфоната, ион трифторметансульфоната, ион этансульфоната, ион бензолсульфоната, ион толуолсульфоната или ион камфорсульфоната; (10) в вышеуказанном пункте (1) соль 1-бензилпиридиния может представлять собой соединение, представленное формулой

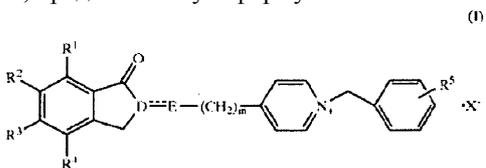


в которой значения  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $X^-$  определены выше и  $n$  представляет собой целое число от 1 до 6; (11) в вышеуказанном пункте (1) соль 1-бензилпиридиния может представлять собой соединение, представленное формулой

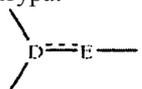


в которой значения  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $X^-$  определены выше и  $p$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5; (12) в вышеуказанном пункте (1) препарат может представлять собой средство для лечения, профилактики или улучшения состояния при сенильной деменции, цереброваскулярной деменции или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью; и (13) в вышеуказанном пункте (12) сенильная деменция может быть сенильной деменцией альцгеймеровского типа.

Второй аспект настоящего изобретения представляет собой (14) фармацевтический препарат, содержащий соль 1-бензилпиридиния, представленную формулой

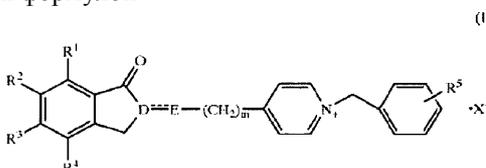


в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , частичная структура:

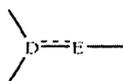


Значения  $X^-$  и  $m$  определены выше.

Кроме того, третий аспект настоящего изобретения представляет собой (15) использование соли 1-бензилпиридиния, представленной формулой



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , частичная структура



значения  $X$  и  $m$  определены выше для получения ингибитора ацетилхолинэстеразы.

Настоящее изобретение относится к способу профилактики, лечения или улучшения состояния при заболевании, при котором ингибирующее действие в отношении ацетилхолинэстеразы является эффективным для профилактики, лечения или улучшения состояния, путем введения пациенту фармакологически эффективной дозы соли 1-бензилпиридиния, представленной вышеуказанной формулой (I).

Согласно настоящему изобретению заболевание, при котором ингибирующее действие в отношении ацетилхолинэстеразы является эффективным для профилактики, лечения или улучшения состояния, включает сенильную деменцию, такую как сенильная деменция альцгеймеровского типа, и цереброваскулярную деменцию и синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Далее описаны значения символов, терминов и т.д., используемых в описании, и настоящее описание описано подробно.

В настоящем описании структурные формулы соединений могут для удобства обозначать определенный изомер, но настоящее изобретение охватывает все возможные изомеры, которые могут существовать в структурах соединения, например, геометрический изомер, оптический изомер на основе асимметричного углерода, стереоизомер и таутомер, и смесь таких изомеров; поэтому, соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой любой из изомеров или их смесь без ограничения формулами, представленными для удобства. Соответственно, соединение согласно настоящему изобретению может содержать внутримолекулярный асимметричный атом углерода, а потому существовать в виде оптически активных изомеров или рацемических модификаций, и любое из таких соединений без ограничения включено в настоящее изобретение. При наличии полиморфизма кристаллов, соединение согласно настоящему изобретению может без ограничения существовать в виде монокристалла или в виде смешанного кристалла. Соединение (I) или его соли могут представлять собой ангидриды или гидраты, каждый из которых попадает под объем формулы изобретения. Кроме того, метаболиты, образованные путем распада соединения (I) *in vivo*, и пролекарства соединения (I) или его соли также попадают под объем формулы изобретения.

Используемый в настоящем документе термин "атом галогена" относится к такому атому, как атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода, предпочтительно атом фтора, атом хлора или атом брома.

Термин " $C_{1-6}$ алкильная группа", представленный в описании  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , относится к алкильной группе, содержащей 1-6 атомов углерода, и ее примеры включают метильную группу, этильную группу, *n*-пропильную группу, изопропильную группу, *n*-бутильную группу, изобутильную группу, вторбутильную группу, трет-бутильную группу, *n*-пентильную группу, 1,1-диметилпропильную группу, 1,2-диметилпропильную группу, 2,2-диметилпропильную группу, 1-этилпропильную группу, 2-этилпропильную группу, *n*-гексильную группу, 1-метил-2-этилпропильную группу, 1-этил-2-метилпропильную группу, 1,1,2-триметилпропильную группу, 1-пропилпропильную группу, 1-метилбутильную группу, 2-метилбутильную группу, 1,1-диметилбутильную группу, 1,2-диметилбутильную группу, 2,2-диметилбутильную группу, 1,3-диметилбутильную группу, 2,3-диметилбутильную группу, 2-этилбутильную группу, 2-метилпентильную группу, 3-метилпентильную группу и т.д., предпочтительно метильную группу, этильную группу, *n*-пропильную группу, изопропильную группу, *n*-бутильную группу, изобутильную группу и трет-бутильную группу.

Термин " $C_{1-6}$ алкоксигруппа", представленный в описании  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , относится к алкоксигруппе, содержащей 1-6 атомов углерода, и ее примеры включают метоксигруппу, этоксигруппу, *n*-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, втор-пропоксигруппу, *n*-бутоксигруппу, изобутоксигруппу, вторбутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, *n*-пентилоксигруппу, изопентилоксигруппу, втор-пентилоксигруппу, *n*-гексоксигруппу, изогексоксигруппу, 1,1-диметилпропилоксигруппу, 1,2-диметилпропоксигруппу, 2,2-диметилпропилоксигруппу, 2-этилпропоксигруппу, 1-метил-2-этилпропоксигруппу, 1-этил-2-метилпропоксигруппу, 1,1,2-триметилпропоксигруппу, 1,1,2-триметилпропоксигруппу, 1,1-диметилбутоксигруппу, 1,2-диметилбутоксигруппу, 2,2-диметилбутоксигруппу, 2,3-диметилбутилоксигруппу, 1,3-диметилбутилоксигруппу, 2-этилбутоксигруппу, 1,3-диметилбутоксигруппу, 2-метилпентоксигруппу, 3-метилпентоксигруппу, гексилкоксигруппу и т.д., предпочтительно метоксигруппу, этоксигруппу, *n*-пропоксигруппу и изопропоксигруппу.

Термин " $C_{1-6}$ алкоксикарбонильная группа", представленный в описании  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , представлен как группа, в которой  $C_{1-6}$ алкоксигруппа, значение которой определено выше, связана с карбонильной группой. Например, метоксикарбонильная группа, этоксикарбонильная группа, *n*-пропоксикарбонильная группа, изопропоксикарбонильная группа, *n*-бутоксикарбонильная группа, изобутоксикарбонильная группа, третбутоксикарбонильная группа, пентилоксикарбонильная группа, гексилкоксикарбонильная группа и т.д., предпочтительно метоксикарбонильная группа, этоксикарбонильная группа, *n*-пропоксикарбонильная группа и изопропоксикарбонильная группа.

Термин " $C_{1-6}$ алкиламинокарбонилкоксигруппа", представленный в описании  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , относится к аминокарбонилкоксигруппе, в которой атом азота замещен  $C_{1-6}$ алкильной группой, значение которой

определено выше, и ее примеры включают метиламинокарбонилксигруппу, этиламинокарбонилксигруппу, *n*-пропиламинокарбонилксигруппу, изопропиламинокарбонилксигруппу, *n*-бутиламинокарбонилксигруппу, изобутиламинокарбонилксигруппу, трет-бутиламинокарбонилксигруппу, *n*-пентиламинокарбонилксигруппу, изопентиламинокарбонилксигруппу, неопентиламинокарбонилксигруппу, гексиламинокарбонилксигруппу, 1-метилпропиламинокарбонилксигруппу, 1-метилбутиламинокарбонилксигруппу, 2-метилбутиламинокарбонилксигруппу и т.д.

Термин "ди ( $C_{1-6}$ алкил)аминокарбонилксигруппа", представленная в описании  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , относится к аминокарбонилксигруппе, атом азота которой был замещен двумя  $C_{1-6}$ алкильными группами, и ее примеры включают диметиламинокарбонилксигруппу, диэтиламинокарбонилксигруппу, ди-(*n*-пропил)аминокарбонилксигруппу, ди-(изопропил)аминокарбонилксигруппу, ди-(*n*-бутил)аминокарбонилксигруппу, ди-(изобутил)аминокарбонилксигруппу, ди-(трет-бутил)аминокарбонилксигруппу, ди-(*n*-пентил)аминокарбонилксигруппу, ди-(изопентил)аминокарбонилксигруппу, ди-(неопентил)аминокарбонилксигруппу, ди-(*n*-гексил)аминокарбонилксигруппу, ди-(1-метилпропил)аминокарбонилксигруппу, ди-(1-метилбутил)аминокарбонилксигруппу, ди-(2-метилбутил)аминокарбонилксигруппу и т.д.

В предпочтительном для настоящего описания смысле  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, нитрильную группу,  $C_{1-6}$ алкильную группу или  $C_{1-6}$ алкоксигруппу; более предпочтительно они являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, нитрильную группу или  $C_{1-6}$ алкоксигруппу; более предпочтительно они являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкоксигруппу; и наиболее предпочтительно  $R^1$  и  $R^4$  представляют собой атом водорода, тогда как  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксигруппу (например, метоксигруппу, этоксигруппу и т.д.).

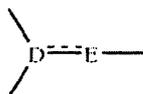
Термины "атом галогена" и " $C_{1-6}$ алкильная группа", представленные в настоящем описании  $R^5$ , относятся к атому галогена и  $C_{1-6}$ алкильной группе, причем значение каждого определено выше.

Термин " $C_{2-6}$ алкенильная группа", представленная в настоящем описании  $R^5$ , относится к алкенильной группе, содержащей 2-6 атомов углерода, и ее примеры включают такие неразветвленные или разветвленные  $C_{2-6}$ алкенильные группы, как винильная группа, аллильная группа, 1-пропенильная группа, изопропенильная группа, 1-бутен-1-ильная группа, 1-бутен-2-ильная группа, 1-бутен-3-ильная группа, 2-бутен-1-ильная группа и 2-бутен-2-ильная группа, предпочтительно винильная группа, аллильная группа и изопропенильная группа.

Термин " $C_{2-6}$ алкинильная группа", представленная в настоящем описании  $R^5$ , относится к алкинильной группе, содержащей 2-6 атомов углерода, и ее примеры включают такие неразветвленные или разветвленные  $C_{2-6}$ алкинильные группы, как этинильная группа, 1-пропинильная группа, 2-пропинильная группа, бутинильная группа, пентинильная группа и гексинильная группа.

Предпочтительные примеры  $R^5$  в настоящем описании включают атом водорода и атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома и т.д.).

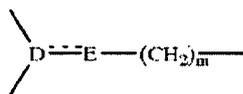
Частичная структура



может или представлять собой группу, представленную формулой  $>C(R^6)-CH_2-$  (где  $R^6$  представляет собой атом водорода или атом галогена) или  $>C-SH-$ , предпочтительно группу, представленную формулой  $>C(R^6)-CH_2-$ , где  $R^6$  представляет собой атом водорода или атом галогена. В настоящем документе термин "атом галогена", представленный  $R^6$ , означает атом, имеющий то же значение, что и атом галогена в вышеуказанном определении, и  $R^6$  предпочтительно представляет собой атом водорода, атом фтора, атом хлора или атом брома, более предпочтительно атом водорода или атом фтора. Таким образом, группа, которая может быть представлена частичной структурой, более предпочтительно представлена формулой  $>CH-CH_2-$ ,  $>C(F)-CH_2-$ ,  $>C(Cl)-CH_2-$  или  $>C(Br)-CH_2-$ , более предпочтительно формулой  $>CH-CH_2-$  или  $>C(F)-CH_2-$ .

Термин "галогенид-ион", представленный в настоящем описании  $X^-$ , относится к фторид-иону, хлорид-иону, бромид-иону, йодид-иону и т.д., предпочтительно к хлорид-иону, бромид-иону и йодид-иону, более предпочтительно хлорид-иону и бромид-иону, наиболее предпочтительно хлорид-иону. Термин "органический ион сульфоновой кислоты", представленный  $X^-$ , относится к иону метансульфоната, иону трифторметансульфоната, иону этансульфоната, иону бензолсульфоната, иону толуолсульфоната и иону камфорсульфоната и т.д.

В настоящем описании  $m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5, где частичная структура



представлена (1) формулой  $>\text{C}(\text{R}^6)\text{-CH}_2\text{-}$  или  $>\text{C-CH-}$ , где  $m$  равно 0; (2) формулой  $>\text{C}(\text{R}^6)\text{-(CH}_2)_2\text{-}$  или  $>\text{C=CH-(CH}_2\text{)-}$ , где  $m$  равно 1; (3) формулой  $>\text{C}(\text{R}^6)\text{-(CH}_2)_3\text{-}$  или  $>\text{C-CH-(CH}_2)_2\text{-}$ , где  $m$  равно 2; (4) формулой  $>\text{C}(\text{R}^6)\text{-(CH}_2)_4\text{-}$  или  $>\text{C-CH-(CH}_2)_3\text{-}$ , где  $m$  равно 3; (5) формулой  $>\text{C}(\text{R}^6)\text{-(CH}_2)_5\text{-}$  или  $>\text{C-CH-(CH}_2)_4\text{-}$ , где  $m$  равно 4; и (6) формулой  $>\text{C}(\text{R}^6)\text{-(CH}_2)_6\text{-}$  или  $>\text{C-CH-(CH}_2)_5\text{-}$ , где  $m$  равно 5, соответственно (в формуле значение  $\text{R}^6$  определено выше),  $m$  предпочтительно равно 0, 2 или 4, более предпочтительно 0 или 2.

Согласно одному из вариантов осуществления ингибитор ацетилхолинэстеразы согласно настоящему изобретению, например, включает такие ингибиторы ацетилхолинэстеразы, содержащие следующие соединения. Тем не менее, подразумевается, что варианты осуществления настоящего изобретения не ограничиваются указанными ингибиторами ацетилхолинэстеразы, содержащими указанные соединения.

Ингибитор ацетилхолинэстеразы содержит одну или две или несколько солей 1-бензилпиридиния, выбранные из:

- 1-бензил-4- (1-инданон-2-ил) метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (4-метокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (5-метокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (6-метокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (7-метокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (5, 6-диметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (5, 7-диметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (4, 7-диметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (4, 5-диметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (6, 7-диметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (5, 6, 7-триметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- [ (5, 6-диэтоккси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийхлорида;
- 1-бензил-4- (1-инданон-2-ил) метилпиридинийбромид;
- 1-бензил-4- [ (4-метокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийбромид;
- 1-бензил-4- [ (5-метокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийбромид;
- 1-бензил-4- [ (6-метокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийбромид;
- 1-бензил-4- [ (7-метокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийбромид;
- 1-бензил-4- [ (5, 6-диметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийбромид;
- 1-бензил-4- [ (5, 7-диметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийбромид;
- 1-бензил-4- [ (4, 7-диметокси-1-инданон) -2-ил] метилпиридинийбромид;

ил] метилпиридинийбромида;

1-бензил-4-[(4,5-диметокси-1-инданон)-2-

ил] метилпиридинийбромида;

1-бензил-4-[(6,7-диметокси-1-инданон)-2-

ил] метилпиридинийбромида;

1-бензил-4-[(5,6,7-триметокси-1-инданон)-2-

ил] метилпиридинийбромида

и 1-бензил-4-[(5,6-диэтоксиданон)-2-

ил] метилпиридинийбромида.

xi) Опубликованная международная патентная заявка WO 2000/033840

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения включают донепезил, ривастигмин, галантамин, ликорамин и аналоги галантамина и ликорамина. Подходящие соединения представляют собой галантамин, ликорамин и их аналоги, в которых по меньшей мере одна из метокси, гидрокси или метильных групп галантамина или ликорамина замещена следующим образом:

метоксигруппа - другой алкоксигруппой, содержащей от одного до шести атомов углерода, гидроксигруппой, водородом, алканоилоксигруппой, бензоилокси или замещенной бензоилоксигруппой, карбонатной группой или карбаматной группой или триалкилсилилоксигруппой;

гидроксигруппа - алкоксигруппой, содержащей от одного до шести атомов углерода, водородом, алканоилоксигруппой, бензоилокси или замещенной бензоилоксигруппой, карбонатной группой или карбаматной группой;

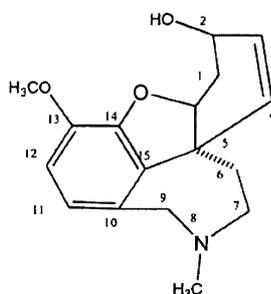
N-метильная группа - водородом, алкилом, бензилом, циклопропилметильной группой или замещенной или незамещенной бензоилоксигруппой.

Одна или несколько из метокси, гидрокси и метильных групп галантамина или ликорамина может быть замещена группами, отмеченными выше.

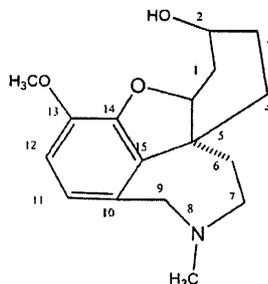
При ссылке на замещающую группу, указанная группа может быть выбрана из алкильных или алкоксигрупп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода, галогенов и галогеналкильных групп, таких как трифторметил. При ссылке на алкильные группы, то там, где позволяет контекст, используемый в настоящем описании термин также включает группы, которые представляют собой или содержат циклоалкильные группы, включая адамантил. Арильные группы обычно представляют собой фенил или нафтил, но могут включать гетероарил, такой как морфолино.

Галантамин и ликорамин имеют следующие формулы:

Галантамин



Ликорамин



Подходящие аналоги описаны, например, в международной патентной заявке WO88/08708 и в статье Bores and Kosley, *Drugs of the Future* 21: 621-631 (1996).

Другие применимые фармакологические средства для таких препаратов включают ривастигмин и другие фармакологические средства со значениями периода полувыведения 1-11 ч.

Особенно применимые аналоги галантамина и ликорамина, которые применяются согласно настоящему изобретению, включают их аналоги, в которых метоксигруппа таких соединений заменена водородом, гидроксидом или алкоксигруппой, содержащей от двух до шести атомов углерода, или ацилоксигруппой, например алканоилокси, содержащей от одного до семи атомов углерода, или бензоильной

группой, или в которых метоксигруппа заменена моно- или диалкилкарбаматной, или моно- или диалкилкарбонатной группой, в которой алкильные группы содержат от 1 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 4 до 8 атомов углерода, или в которых метоксигруппа заменена арилкарбаматной или карбонатной группой, где упомянутую арильную группу выбирают из фенильной, нафтильной, замещенной фенильной и замещенной нафтильной групп, в которых упомянутый заместитель выбирают из алкильных и алкоксигрупп, содержащих 1-6 атомов углерода, трифторметильных групп и галогенов.

Другие применимые аналоги включают соединения, в которых, независимо от того, является ли метоксигруппа замещенной, гидроксигруппа заменена алкоксигруппой, содержащей от одного до шести атомов углерода, водородом, ацилоксигруппой, например, алканоилоксигруппой, обычно содержащей от 1 до 7 атомов углерода, бензоилокси или замещенной бензоилоксигруппой, в которой упомянутый заместитель выбирают из алкильных и алкоксигрупп, содержащих 1-6 атомов углерода, трифторметильных групп и галогенов, карбонатной группы или карбаматной группы, которая может быть моно- или диалкильной или арилкарбаматной или карбонатной, в которых алкильные группы содержат от 1 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 4 до 6 атомов углерода, или упомянутую арильную группу выбирают из фенильной, нафтильной, замещенной фенильной и замещенной нафтильной групп, в которых упомянутый заместитель выбирают из алкильных и алкоксигрупп, содержащих 1-6 атомов углерода, трифторметильных групп и галогенов.

xii) Опубликованная международная патентная заявка № WO 1999/007359

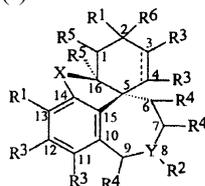
Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибиторы холинэстеразы могут включать без ограничения физостигмин, такрин и аналоги такрина, фазикулин, метрифонат, гептилфизостигмин, норпиридостигмин, норнеостигмин, хуперазин, донепезил и пролекарства любого из указанных соединений, при этом ингибитор модифицирован в соответствии с правилами конструкции пролекарств, известной в данной области техники. Примеры таких модификаций предусматривают введение гидрофильной или липофильной групп для усиления растворимости или способности проникать через клеточные мембраны, соответственно.

Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибиторами холинэстеразы являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, в частности, соединения, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер.

Особенно предпочтительные ингибиторы холинэстеразы для применения согласно настоящему изобретению включают галантамин, эпигалантамин и норгалантамин, а также аналоги, соли и производные любого из них. Галантамин был ранее известен как "galanthamine". Он представляет собой третичный алкалоид, который может быть экстрагирован из луковиц различных подснежников, например, из кавказского подснежника *Galanthus woronowii* (Amaryllidaceae) и родственных видов, а также из луковиц нарцисса желтого, или получен путем химического синтеза. Он обладает высокой селективностью к ацетилхолинэстеразе в противоположность бутирилхолинэстеразе. Он является, по существу, избирательно активным на участках никотиновых рецепторов и, по существу, незначительно эффективен на участках мускариновых рецепторов.

Особенно предпочтительными ингибиторами холинэстеразы для применения согласно настоящему изобретению являются

галантамин и его производные формулы (I)



в которых пунктирная линия представляет необязательно присутствующую двойную связь между атомами углерода 3 и 4; каждый  $R^1$  независимо выбирают из водорода, гидроксила, неразветвленного или разветвленного алкила, гидроксиалкила, карбоксиалкиламино, алкиламино, ацила, низшего алканоила, циано, сульфгидрила,  $C_{1-6}$ алкокси, алкилтио, арилокси, арилтио,  $R^3$ -замещенного арилокси,  $R^3$ -замещенного арилтио, аралкокси, необязательно  $R^3$ -замещенной алифатической или арилкарбамильной группы, аралкилтио,  $R^3$ -замещенного аралкокси,  $R^3$ -замещенного аралкилтио, арилоксиметила,  $R^3$ -замещенного арилоксиметила, алканоилокси, гидроксизамещенного алканоилокси, бензоилокси,  $R^3$ -замещенного бензоилокси, арилоксикарбонила и  $R^3$ -замещенного арилоксикарбонила;

$R^2$  выбирают из водорода, неразветвленной или разветвленной  $C_{1-6}$ алкильной, алкенильной или алкарильной группы, необязательно замещенной атомом галогена или циклоалкилом, гидрокси, алкокси, нитро, amino, aminoалкила, ациламино, гетероарила, гетероарилалкила, арила, арилалкила, циано, амила, ароила, циклоалкилметила, аллила, фенила,  $R^3$ -замещенного фенила, алкилфенила,  $R^3$ -замещенного алкилфенила, гетероциклила, выбранного из  $\alpha$ - или  $\beta$ -фурила,  $\alpha$ - или  $\beta$ -тиенила, тенила, пиридила, пиразинила и пиримидила, алкилгетероциклила или  $R^1$ -замещенного гетероциклила, причем  $R^1$  представляет собой алкил или алкокси;

каждый  $R^3$  независимо выбирают из водорода, гидроксила, сульфгидрила, алкила, гидроксиалкила, арила, аралкила, алкокси, меркаптоалкила, арилокси, тиарилокси, алкарилокси, меркаптоалкарила, нитро, amino, N-алкиламино, N-ариламино, N-алкариламино, фтора, хлора, брома, йода и трифторметила;

каждый  $R^4$  независимо выбирают из водорода, галогена, трифторметила или  $C_{1-4}$ алкила;

каждый  $R^5$  независимо выбирают из водорода или гидроксиметила;

$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил, или, если  $R^1$  на атоме углерода во 2-м положении представляет собой гидроксил, то  $R^6$  может быть фрагментом формулы I, в которой  $R^6$  представляет собой водород, а  $R^1$  представляет собой связь; или  $R^1$  на атоме углерода во 2-м положении и  $R^6$  могут совместно образовывать семикарбазон;

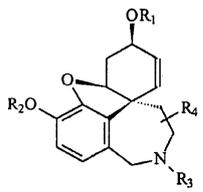
X представляет собой кислород или  $NR_3$ ;

Y представляет собой азот или фосфор,

а также их метилendioксипроизводные и их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

Среди соединений формулы I, которые могут быть использованы в способе согласно настоящему изобретению, некоторые соединения представляют собой соединения, в которых алкильные фрагменты содержат 1-8 атомов углерода; атомы галогена предпочтительно представляют собой фтор, бром, хлор; арильные фрагменты предпочтительно представляют собой фенил; циклоалкильные группы предпочтительно представляют собой 3-7-членные кольца, в частности циклопропил или циклобутил; ацильные группы предпочтительно представляют собой низшие алканоильные группы; и гетероарильные фрагменты предпочтительно представляют собой 5-8-членные кольца, например, тиенил, фурил, пиридил, пирролил или пиризанил.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения формулы I представляют собой соединения формулы II



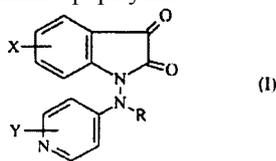
в которых каждый из  $R^1$  и  $R^2$ , которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода или ацильную группу, такую как низшая алканоильная группа, например ацетильная группа, или неразветвленную или разветвленную алкильную группу, например метильную, этильную, пропильную или изопропильную;  $R^3$  представляет собой неразветвленную или разветвленную алкильную, алкенильную или алкарильную группу, которая необязательно замещена атомом галогена или циклоалкилом, гидроксильной, алкокси, нитро, amino, aminoалкилом, ациламино, гетероарилем, гетероарилалкилом, ароилом, ароилалкилом или цианогруппой; и  $R^4$  представляет собой атом водорода или галогена, присоединенный по меньшей мере к одному из кольцевых углеродов тетрациклического скелета; а также их фармацевтически приемлемые соли, такие как гидробромид, гидрохлорид, метилсульфат или метилйодид.

Формула II включает собственно галантамин.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой собственно галантамин и его соли, такие как галогениды, например, галантамина гидробромид.

xiii) Опубликованная международная патентная заявка № WO 1997/038993

Указанная заявка относится к соединениям формулы



в которых

R представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил или гидроксильный  $(C_1-C_6)$ алкил;

X представляет собой водород, гидроксильный,  $(C_1-C_6)$ алкокси, фенил  $(C_1-C_6)$ алкокси или  $-O(C=O)NR^1R^2$ ;

и

Y представляет собой водород или галоген;

где  $R^1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, фенил или фенил  $(C_1-C_6)$ алкил, где фенильная группа обязательно замещена  $(C_1-C_6)$ алкилом,  $(C_1-C_6)$ алкокси, галогеном или трифторметилом;

$R^2$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют тетрагидроизохинолиновую группу;

и их фармацевтически приемлемым кислотнo-аддитивным солям.

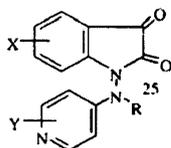
Используемый в настоящем документе термин "алкил" будет означать неразветвленную или раз-

ветвленную алкильную группу с установленным числом атомов углерода. Примеры включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и неразветвленный и разветвленный пентил и гексил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" будет означать хлор, фтор, бром и йод.

Используемый в настоящем документе термин "фенил" будет означать фенил, содержащий 0, 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галогена или трифторметила.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения соединения представляют собой соединения формулы (I)



в которых

R представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или гидроксиполученный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

X представляет собой водород, гидроксиполученный, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, бензилокси, или -O(C=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> и

Y представляет собой водород или галоген;

где R<sup>1</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, фенэтил или бензил, где фенильная группа необязательно замещена (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галогеном или трифторметилом; и

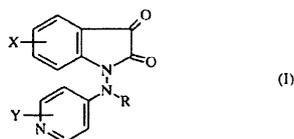
R<sup>2</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Согласно одному варианту осуществления, если R<sup>1</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, то R<sup>2</sup> представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления соединения представляют собой соединения формулы I, в которых R представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил. Согласно одному варианту осуществления X представляет собой водород, Y представляет собой водород и R представляет собой водород, метил, этил или пропил.

Согласно другому варианту осуществления соединения представляют собой соединения формулы I



в которых

R представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или гидроксиполученный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

X представляет собой водород, гидроксиполученный, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, бензилокси или -O(C=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> и

Y представляет собой водород или галоген;

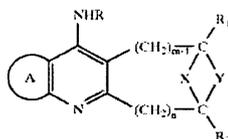
где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют тетрагидроизохинолиновую группу;

и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Согласно одному варианту осуществления X представляет собой -O(C=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> и Y представляет собой водород.

xiv) Патент США № 5965569

Новые аминопиридиновые соединения, которые являются объектом настоящего изобретения, соответствуют общей формуле (I)

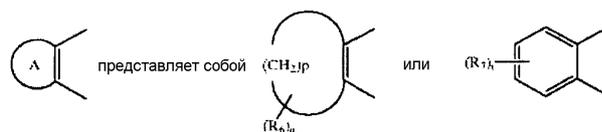


в которой R может представлять собой водород, алкил, аралкил или ацил;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут независимо представлять собой водород, алкил, аралкил, алкокси, алкоксикарбонил, амино или аминополученный, замещенным одним или двумя алкильными, аралкильными или ацильными группами;

m и n могут принимать значения 1, 2 или 3;

X и Y могут независимо представлять собой связь между двумя углеродами, атомом кислорода или серы, группу N-R<sup>3</sup> или алкиленовый или алкениленовый мостик, содержащий от 1 до 5 атомов углерода, и который может содержать один или несколько заместителей R<sup>4</sup>. Если X представляет собой алкениленовую группу, то последняя может быть конденсирована с насыщенной или ненасыщенной карбоциклической или гетероциклической кольцевой системой, причем кольцо может быть замещено одной или несколькими группами R<sup>5</sup>; например, X может быть ортофениленовой группой; и



$p$ ,  $q$  и  $r$  имеют значения, равные или большие 1, а  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой заместители, каждый из которых отдельно может представлять собой водород, галоген, предпочтительно фтор или хлор, низший алкокси или низший алкил.

В вышеупомянутых определениях

используемый в настоящем описании термин "алкил" представляет собой углеводородный остаток, содержащий от одного до шести атомов углерода с неразветвленной, разветвленной, замещенной циклической или циклоалкильной цепями, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, пентил, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил и т.п.;

используемый в настоящем документе термин "аралкил" означает фенилалкил или фенилалкил, замещенный по фенилу, содержащий от 7 до 12 атомов углерода. Используемый в настоящем документе термин алкил в "фенилалкиле" или "фенилалкиле, замещенном по фенилу" означает алкиленовую группу, содержащую линейную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода, например, метилен, этилен, триметилен или тетраметилен. Замещенный фенил в "фенилалкиле, замещенном по фенилу" представляет собой фенильную группу, содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, например, фтора, хлора, брома и йода, низшего алкила, который включает неразветвленные или разветвленные алкильные группы, содержащие от одного до четырех атомов углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил и трет-бутил, и низшего алкокси, который включает алкоксигруппу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и втор-бутокси. Примеры таких аралкильных групп включают бензил, фенэтил, 3-фенилпропил, 4-фенилбутил, 2-(4-метоксифенил)этил, 2-(2-метилфенил)этил, 2-(4-фторфенил)этил и 4-(4-хлорфенил)бутил.

Используемый в настоящем документе термин "ацил" означает алкилкарбонильную или аралкилкарбонильную группу, в которой алкильные и аралкильные остатки могут принимать значения, определенные выше.

В контексте  $R^1$  и  $R^2$ , используемые в настоящем описании термины "алкил" и "аралкил" имеют значение, приведенное выше для  $R$ . Алкокси-заместитель и алкоксигруппа алкоксикарбонильного заместителя могут принимать значения, приведенные выше для низшей алкоксигруппы. Алкильные, аралкильные и ацильные заместители аминогруппы также могут принимать значения, приведенные выше в контексте  $R$ .

Группа  $R^3$  в  $N-R^3$  может принимать значения, определенные выше для  $R$ .

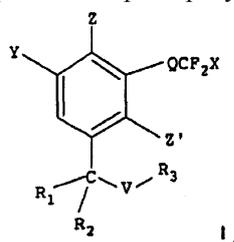
Группы  $R^4$ , присоединенные к алкиленовому или алкениленовому мостику, могут независимо представлять собой водород, неразветвленный или разветвленный низший алкил, алкенил или алкилиден, содержащий от одного до четырех атомов углерода, фенил, фенил, замещенный одной или несколькими низшими алкильными группами, содержащими от одного до четырех атомов углерода, низшими алкоксигруппами, содержащими от одного до четырех атомов углерода, или галогенами (фтором, хлором, бромом или йодом), аралкил, определенный выше в контексте  $R$ , низший алкокси, содержащий от одного до четырех углеродов, и гидроксил.

Группы  $R^5$ , которые являются заместителями кольца, конденсированного с  $X$  или  $Y$ , могут представлять собой водород, низший алкил или низший алкокси, содержащие от одного до четырех атомов углерода, или галоген (фтор, хлор, бром и йод).

Поскольку соединения общей формулы (I) содержат по меньшей мере два хиральных центра, т.е. два асимметричных атома углерода, способных формировать оптическую изомерию, то настоящее изобретение относится и к рацемическим соединениям, и ко всем возможным энантиомерам таких соединений, или к их смесям в различных пропорциях. Фармацевтически приемлемые аддитивные соли могут образовываться органическими или неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная и азотная кислоты среди неорганических кислот, и винная, янтарная, малеиновая, фумаровая и лимонная кислоты среди органических кислот.

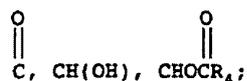
xv) Патент США № 5663448

Соединения согласно настоящему изобретению характеризуются следующей формулой I:



а также их стереоизомерами и фармацевтически приемлемыми солями, в которых каждый из Z и Z' независимо представляет собой H или F;

Q представляет собой



X представляет собой H, Br, Cl, F или CF<sub>3</sub>; Y представляет собой H, Br, Cl, F, OH, OR<sub>5</sub>, OC(O)R<sub>4</sub>, N<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>9</sub>, NR<sub>9</sub>R'<sub>9</sub>, C(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>)(V'R<sub>8</sub>) или C(O)R<sub>7</sub>, при условии, что если и Z, и Z' являются F, то Y представляет собой H или F;

каждый из V и V' независимо представляет собой CH<sub>2</sub> или O;

R<sup>1</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>;

каждый из R<sub>2</sub>, R<sub>9</sub> и R'<sub>9</sub> независимо представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил, или R<sub>2</sub> и V-R<sub>3</sub> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо;

каждый из R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> независимо представляет собой H, (C<sub>1-6</sub>)алкил или (C<sub>3-6</sub>)циклоалкил;

R<sub>4</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>0-4</sub>)алкиленарил или (C<sub>3-8</sub>)циклоалкил и

R<sub>5</sub> представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, бензил, фенэтил или (C<sub>3-6</sub>)циклоалкил.

Используемые в настоящем описании термины "(C<sub>1-6</sub>)алкил" и "(C<sub>1-10</sub>)алкил" означают неразветвленные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 10 атомов углерода, соответственно, включая без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2,2-диметилбутил, 2-метилпентил, 2,2-диметилпропил, н-гексил и т.д. По аналогии, используемый в настоящем описании термин "(C<sub>0-4</sub>)алкиленарил" может означать неразветвленные или разветвленные алкиленовые группы до 4 атомов углерода, такие как этилэтилен, 2-метилтриметилен и т.д. Безусловно, C<sub>0</sub> означает, что алкиленовый фрагмент, присоединенный к арилу, отсутствует.

Термин "гидрокси (C<sub>1-6</sub>)алкил" означает (C<sub>1-6</sub>)алкильную группу, содержащую от 1 до 3 гидроксизаместителей. Предпочтительно, имеется только один гидроксизаместитель в α-положении (присоединенный к атому углерода, который непосредственно соединен с фенилом).

Термин "Ts" или "тозил" означает ##STR5##. Производные тозила означают ##STR6##, где R представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.

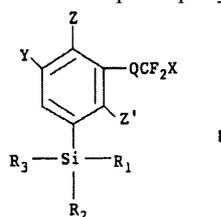
Термин "арил" включает и карбоциклические и гетероциклические фрагменты, из которых основной интерес представляют фенил, пиридил, индолил, индазол, фурил и тиенил; указанные фрагменты включают их позиционные изомеры, такие как, например, 2-, 3- или 4-пиридил, 2- или 3-фурил и тиенил, 1-, 2- или 3-индолил или 1- и 3-индазол, а также дигидро- и тетрагидроаналоги фурильного и тиенильного фрагментов. Используемый в настоящем описании термин "арил" также предусматривает такие конденсированные карбоциклические фрагменты, как пенталенил, инденил, нафтаденил, азуленил, гепталенил, аценафтиленил, флуоренил, феналенил, фенантренил, антраценил, ацефенантриленил, ацеантриленил, трифениленил, пиренил, хризенил и нафтаценил. Используемый в настоящем описании термин "арил" также предусматривает такие гетероциклические радикалы как 2- или 3-бензо[b]тиенил, 2- или 3-нафто[2,3-b]тиенил, 2- или 3-тиантренил, 2Н-пиранил-3-(или 4-, или 5-)ил, 1-изобензофуранил, 2Н-хроменил-3-ил, 2- или 3-феноксатиинил, 2- или 3-пирролил, 4- или 3-пиразолил, 2-пиразинил, 2-пиримидинил, 3-пиридазинил, 2-индолизинил, 1-изоиндолил, 4Н-хинолизин-2-ил, 3-изохинолил, 2-хинолил, 1-фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 2-хиноксалинил, 2-хиназолинил, 3-циннолинил, 2-птеридинил, 4аН-карбазол-2-ил, 2-карбазолил, бета-карболин-3-ил, 3-фенантридинил, 2-акридинил, 2-перимидинил, 1-феназинил, 3-изотиазолил, 2-фенотиазинил, 3-изохазолил, 2-феноксазинил, 3-изохроманил, 7-хроманил, 2-пирролин-3-ил, 2-имидазолинил, 2-имидазолин-4-ил, 2-пиразолидинил, 3-пиразолин-3-ил, 2-пиперидил, 2-пиперазинил, 1-индолинил, 1-изоиндолинил, 3-морфолинил, бензо[h]изохинолинил и бензо[b]фуранил, в том числе их позиционные изомеры, за исключением того, что гетероциклические фрагменты не могут быть присоединены непосредственно через их атомы азота. Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-6</sub>алкила, галогеналкила, алкокси, тиаалкокси, аминоалкиламино, диалкиламино, гидрокси, галогена, меркапто, нитро, карбоксальдегида, карбокси, карбоалкокси и карбоксамида.

Если R<sup>2</sup> и V-R<sup>3</sup> взяты вместе, то они могут образовывать 3-членное кольцо, которое содержит атом углерода с присоединенными к нему R<sup>2</sup> и V (если R<sup>3</sup> представляет собой H). Другие образованные кольца могут содержать 4, 5 и 6 кольцевых атомов. Используемый в настоящем документе термин "3-6-членное кольцо" относится к числу атомов углерода и атомов кислорода (если V представляет собой O), составляющих структуру кольца.

Термин "стереоизомеры" для соединений формулы I является общим термином для всех изомеров отдельных молекул, которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает зеркальные изомеры (энантиомеры), геометрические изомеры (цис/транс) и изомеры соединений более чем с одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (диастереоизомеры), любые формы являются приемлемыми для соединения.

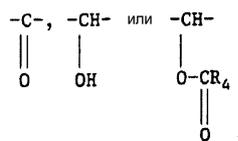
xvi) Европейская патентная заявка № EP 0611769

Соединения согласно настоящему изобретению характеризуются следующей формулой I:



их стереоизомерами или смесями, а также их фармацевтически приемлемыми солями, в которых каждый из Z и Z' независимо представляет собой H или F, при условии, что по меньшей мере один из Z или Z' представляет собой F;

Q представляет собой



X представляет собой H, Br, Cl, F или CF<sub>3</sub>;

Y представляет собой H, OH, (C<sub>1-6</sub>)алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>, гидроксигидрокси(C<sub>1-6</sub>)алкил, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>', азидо, CN, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, COR<sub>6</sub>, SO<sub>3</sub>H, Br, Cl, F, NO<sub>2</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SiR<sub>1</sub>'R<sub>2</sub>'R<sub>3</sub>', при условии, что если Z и Z' оба представляют собой F, то Y представляет собой H или F;

каждый из R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>' и R<sub>3</sub>' независимо представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил или (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> арил;

R<sub>4</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, фенил, бензил или фенэтил;

R<sub>5</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, бензил или фенэтил;

R<sub>6</sub> и R<sub>6</sub>' независимо представляют собой водород или C<sub>1-10</sub>алкил;

m является целым числом, выбранным из 0, 1, 2, 3 или 4; и

n является целым числом, выбранным из 0, 1 или 2.

Используемые в настоящем описании термины "(C<sub>1-6</sub>)алкил" и "(C<sub>1-10</sub>)алкил" означают неразветвленные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие, соответственно, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 10 атомов углерода, включая без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2,2-диметилбутил, 2-метилпентил, 2,2-диметилпропил, н-гексил и т.д. По аналогии, используемые в настоящем описании термины "(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>" или "(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>" могут представлять собой алкиленовые цепи, которые могут быть разветвленными или неразветвленными.

Термин "гидрокси (C<sub>1-6</sub>)алкил" означает (C<sub>1-6</sub>)алкильную группу, содержащую от 1 до 3 гидроксизаместителей. Предпочтительно, имеется только один гидроксизаместитель в α-положении (присоединенный к атому углерода, который непосредственно соединен с фенилом). Термины "Ts" или "тозил" означает ЕМ13.1. Производные тозила означают ЕМ13.2, где R представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен.

Термин "арил" включает и карбоциклические и гетероциклические фрагменты, из которых основной интерес представляют фенил, пиридил, индолил, индазолил, фурил и тиенил; указанные фрагменты включают их позиционные изомеры, такие как, например, 2-, 3- или 4-пиридил, 2- или 3-фурил и тиенил, 1-, 2- или 3-индолил или 1- и 3-индазолил, а также дигидро- и тетрагидроаналоги фурильного и тиенильного фрагментов. Используемый в настоящем описании термин "арил" также предусматривает такие конденсированные карбоциклические фрагменты, как пенталенил, инденил, нафталенил, азуленил, гепталенил, аценафтиленил, флуоренил, феналенил, фенантренил, антраценил, ацефенантриленил, ацеантриленил, трифениленил, пиренил, хризенил и нафтаценил. Используемый в настоящем описании термин "арил" также предусматривает такие гетероциклические радикалы как 2- или 3-бензо[b]тиенил, 2- или 3-нафто[2,3-b]тиенил, 2- или 3-тиантренил, 2Н-пиран-3-(или 4-, или 5-)ил, 1-изобензофуранил, 2Н-хроменил-3-ил, 2- или 3-феноксатиинил, 2- или 3-пирролил, 4- или 3-пиразолил, 2-пиразинил, 2-пиримидинил, 3-пиридазинил, 2-индолизинил, 1-изоиндолил, 4Н-хинолизин-2-ил, 3-изохинолил, 2-хинолил, 1-фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 2-хиноксалинил, 2-хиназолинил, 3-циннолинил, 2-птеридинил, 4аН-карбазол-2-ил, 2-карбазолил, бета-карболин-3-ил, 3-фенантридинил, 2-акридинил, 2-перимидинил, 1-феназинил, 3-изотиазолил, 2-фенотиазинил, 3-изоксазолил, 2-феноксазинил, 3-изохроманил, 7-хроманил, 2-пирролин-3-ил, 2-имидазолидинил, 2-имидазолин-4-ил, 2-пиразолидинил, 3-пиразолин-3-ил, 2-пиперидил, 2-пиперазинил, 1-индолинил, 1-изоиндолинил, 3-морфолинил, бензо[h]изохинолинил и бензо[b]фуранил, в том числе их позиционные изомеры, за исключением того, что гетероциклические фрагменты не могут быть присоединены непосредственно через их атомы азота. Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-6</sub>алкила, галогеналкила, алкокси, тиаалкокси, аминоалкиламино, диалкиламино, гидроксигалогена, меркапто, нитро, карбоксальдегида, карбокси, карбоалкокси и карбок-

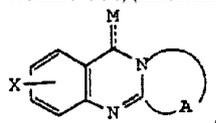
самида.

Каждый из  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$  и  $R_3'$  независимо выбирают из  $C_{1-10}$ алкила или  $(CH_2)_n$  арила, что означает, что, например,  $R_1$  может быть бензилом, тогда как  $R_2$  является метилом. Другими словами, ни один из  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$  и  $R_3'$  не должен быть одинаковым фрагментом, хотя это возможно.

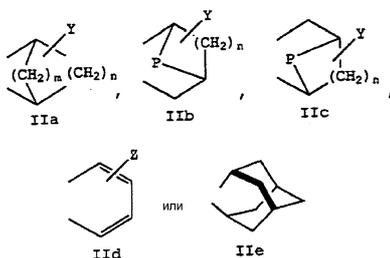
Термин "стереоизомеры" для соединений формулы I является общим термином для всех изомеров отдельных молекул, которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает зеркальные изомеры (энантиомеры), геометрические изомеры (цис/транс) и изомеры соединений более чем с одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (диастереоизомеры), любые формы являются приемлемыми для соединения.

xvii) Опубликованная международная патентная заявка № WO 1993/03034

Настоящее изобретение также включает новые соединения формулы I



в которой А представляет собой



где  $n$  равно 1-10;  $P$  представляет собой связь или  $(CH_2)_m$ , где  $m$  равно 0-10; причем атомы азота, кислорода или серы могут заменять метиленовую группу в кольце А, которое не является соседним по отношению к хиназолиновому фрагменту, и  $Y$  является присоединенным к атому углерода в кольце А, причем  $Y$  представляет собой водород, гидрокси, галоген, карбокси, низший алкокси, низший алкил, арил, гетероарил, кето, низший алкоксикарбонил или низший алканойл;

$M$  представляет собой  $=S$ ,  $=NR$ ,



где  $R$  и  $R'$  независимо представляют собой водород, гидрокси, низший алкил, низший алкокси, низший алкенил, низший алкинил, арил, арилокси, арил(низший)алкил, гетероарил или гетероарил(низший)алкил, и взятые вместе могут образовывать 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

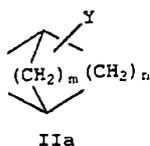
и  $X$  отсутствует или представляет собой от одного до четырех заместителей, выбранных из галогена, алкила( $C_{1-22}$ ), неразветвленного или разветвленного, насыщенного либо алкенила или алкинила, если алкил имеет подходящий размер для образования кольца, насыщенного или ненасыщенного, содержащего (или не содержащего) один или несколько гетероатомов, таких как  $O$ ,  $S$ ,  $N$ ,  $Se$ ,  $P$  и т.п., или ароматическое или гетероароматическое кольцо, содержащее (или не содержащее) один или несколько гетероатомов, таких как  $O$ ,  $S$ ,  $N$ ,  $Se$  и т.п.,

первичный, вторичный или третичный amino, нитро(низший алкил)тио или арил(или гетероарил)тио, меркапто, гидрокси, карбокси, низший алкокси или арил(или гетероарил)окси, алкил( $C_{1-22}$ ) или арил(или гетероарил)сульфинил, алкил( $C_{1-22}$ ), или арил (или гетероарил)сульфонил, перфторалкил( $C_{1-22}$ ), такой как трифторметил, перфторалкокси( $C_{1-22}$ )г, такой как трифторметокси, перфторалкилтио( $C_{1-22}$ ), такой как трифторметилтио, перфторалкилсульфинил( $C_{1-22}$ ), такой как трифторметилсульфинил, перфторалкилсульфонил( $C_{1-22}$ )г, такой как трифторметилсульфонил, алкил( $C_{1-22}$ ) или арил(или гетероарил)карбамоил, или диациламино, в том числе циклический имидо, такой как сукцинимидо, алкил( $C_{1-22}$ ) или арил(или гетероарил)сульфиниламидо, алкил( $C_{1-22}$ ) или арил(или гетероарил)сульфониламидо, перфторалкил( $C_{1-22}$ )сульфиниламидо, такой как трифторметилсульфиниламидо, перфторалкил( $C_{1-22}$ )сульфониламидо, такой как вышеуказанный трифторметилсульфониламидо, триалкилсиллил, такой как триметилсиллил, или триэтилсиллил, ацил, такой как ацетил, бензоил, фенилацетил, гидроциннамоил и т.п., перфторацил, такой как трифторацетил, гептафторбутирил и т.п., ацил(низший алкил), такой как ацетилметил, бензоилметил, фенилацетилметил, гидроциннамоилметил и т.п., перфторацил(низший алкил), такой как трифторацетилметил, гептафторбутирилметил и т.п., алкил( $C_{1-22}$ ) или арил(или гетероарил)карбамоилокси, диалкил( $C_{1-22}$ ) или диарил(или дигетероарил)карбамоилокси, алкил( $C_{1-22}$ ) или арил(или гетероарил)карбамоилтио, алкил( $C_{1-22}$ ) или арил(или гетероарил)карбамоилалкил или диациламиноалкил, в том числе циклический имидоалкил, такой как ацетамидометил, октанамидометил или сукцинимидометил, арил или арил(низший алкил), в том числе замещенный арил с группами, такими как галоген и

вышеуказанные группы, гетероарил или гетероарил(низший алкил), такой как фуран, тиофен, пиррол, пиридин и т.п., в том числе замещенные производные с группами, такими как галоген и описанные выше группы;

Z представляет собой водород, галоген, алкил(C<sub>1-12</sub>)г, неразветвленный или разветвленный, насыщенный либо алкенил или алкинил, если алкил имеет подходящий размер для образования кольца, насыщенного или ненасыщенного, не содержащего или содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из O, S и N, также может образовывать ароматическое или гетероароматическое кольцо, не содержащее или содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из O, S и N, первичный, вторичный или третичный амино(низший алкил)тио-, арил-, гетероарилтио, меркапто, гидроксид, карбокси, карбалкокси, где алкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>-алкил, низший алкокси, арил или гетероарилокси, перфторалкил, где алкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>-алкил, перфторалкокси, где алкильный фрагмент представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>-алкил, алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), арил или гетероарилкарбамоил, диацетиламино, циклической имидо или ацил,

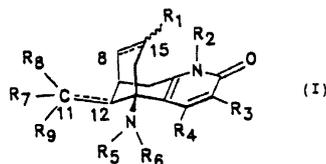
или их фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль; при условии, что если A представляет собой



где n представляет собой 1-3; m равно 0; Y представляет собой водород; и M представляет собой RR', где оба R и R' представляют собой водород, то X может отсутствовать или представлять собой одну гидроксидную или метоксигруппу; и если A имеет формулу IIa, то X представляет собой 1,3-дигалогено или 2,4-дигалогено.

xviii) Опубликованная международная патентная заявка № WO 1992/019238

Настоящее изобретение относится к целому ряду соединений общей формулы (I), которые формально являются производными гуперзина A



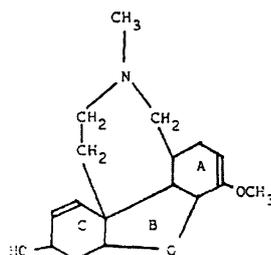
в которых R<sub>1</sub> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил или галоген; R<sub>2</sub> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил; R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> по отдельности представляют собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, NO<sub>2</sub>, гидроксид или галоген; R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> по отдельности представляют собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, арил или аралкил; R<sub>7</sub> представляет собой H, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, R<sub>8</sub> представляет собой галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, R<sub>9</sub> отсутствует или представляет собой H; и связи, обозначенные --, либо отсутствуют, либо вместе со смежной связью образуют C.dbd.C, при условии, что если обе связи, обозначенные --, присутствуют, то оба R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> не могут быть H, если только R<sub>7</sub> или R<sub>8</sub> не представляет собой галоген; и к их фармацевтически приемлемым солям.

Поэтому род соединений формулы I не может включать в себя собственно гуперзин A или его простые N-алкилированные производные. Предпочтительно R<sub>1</sub> представляет собой H, галоген (Cl, Br, I или F, наиболее предпочтительно F) или метил. Предпочтительно R<sub>2</sub> представляет собой H, предпочтительно R<sub>3</sub> представляет собой нитро или галоген, предпочтительно R<sub>4</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или OH, и предпочтительно R<sub>5</sub>.dbd.R<sub>6</sub>.dbd.H. Предпочтительно, R<sub>7</sub> и R<sub>9</sub> представляют собой H, и R<sub>8</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил. Предпочтительно по меньшей мере одна из связей, обозначенных --, отсутствует. Следовательно, предпочтительными соединениями формулы I являются дигидро или бис(дигидро)аналоги гуперзина A, которые также могут содержать заместители на пиридиноновом кольце или являются аналогами гуперзина A с замещенным пиридиноновым кольцом.

Соединения общей формулы I или II могут существовать в форме оптических изомеров, и такие изомеры, а также рацемические (+/-) смеси включены в настоящее изобретение. Настоящее изобретение также включает 12R и 12S, а также 15R и 15S, энантиомеры данных соединений, а также их неразделенные или частично разделенные смеси. Используемый в настоящем документе термин "алкил" включает линейный или разветвленный алкил. Используемые в настоящем описании термины "арил" и "аралкил" полностью определены ниже в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления арильные группы включают фенил, толил, ксиллил, анизил и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления аралкильные группы включают арилокси- и арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкильные фрагменты. Связь C<sub>15</sub>-R<sub>1</sub> показана волнистой для обозначения того, что заместитель R<sub>1</sub> (при наличии) может быть экваториальным или аксиальным, или их смесью. Хотя для удобства связь C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> расположена экваториально, она может быть либо экваториальной, либо аксиальной, либо их смесью.

xix) Европейская патентная заявка № EP0236684

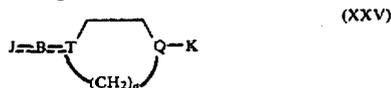
Галантамин, как правило, рассматривается как имеющий структуру



Соединения со сходной структурой, в которых гидроксиды заменены метокси, этокси, низшим алканоилокси, таким как ацетилокси или окси, метоксигруппа заменена водородом, метокси, этокси или низшим алканоилокси, таким как ацетилокси, метильная группа, замещенная по атому азота, заменена другими неразветвленными или разветвленными низшими алкильными группами, такими как этил, циклопропилметил или циклобутилметил, аллил, низший алкилфенил или замещенный низший алкилфенил, где заместители представляют собой фтор, хлор, бром, низший алкокси, гидроксид, нитро, амино(низший алкил) или ациламино, содержащий 1-5 атомов углерода, гетероарил(низший алкил), в котором гетероарильная группа представляет собой тиенил, фурил, пиридил, пирролил или пирозинил, или цианорадикал; или незамещенный и замещенный галогеном бензоил(низший алкил), в котором заместители находятся на фенильном кольце, и соединения, в которых атомы водорода в структуре "ядра" были заменены группами фтора или хлора, или одинарная углерод-углеродная связь между углеродами, общими для колец В и С, заменена двойной связью, по-видимому, обладают свойствами, подобными галантамину.

xx) Патент США № 4895841

Изобретение относится к соединению циклического амина, характеризующемуся следующей формулой (XXV), и к его фармакологически приемлемой соли:



где J представляет собой:

(a) замещенную или незамещенную группу, выбранную из группы, состоящей из (1) фенила, (2) пиридила, (3) пиразола, (4) хинолила, (5) циклогексила, (6) хиноксалила и (7) фурила;

(b) одновалентную или двухвалентную группу, в которой фенил может содержать заместитель(и), выбранный(ые) из группы, состоящей из (1) инданила, (2) инданонила, (3) инденила, (4) инденонила, (5) индандионила, (6) тетралонила, (7) бензосуберонила, (8) инданолила и (9)  $C_6H_5-CO-CH(CH_3)-$ ;

(c) одновалентную группу, полученную из циклического амидного соединения;

(d) низший алкил или

(e) группу  $R^{21}-CH.dbd.CH-$ , в которой  $R^{21}$  представляет собой водород или низший алкоксикарбонил ( $dbd$  - обозначение двойной связи);

В представляет собой  $-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $-CO-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $-NR^4-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $R^4$  представляет собой водород, низший алкил, ацил, низший алкилсульфонил, фенил, замещенный фенил, бензил или замещенный бензил,  $-CO-NR^5-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $R^5$  представляет собой водород, низший алкил или фенил,  $-CH.dbd.CH-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $-OCO-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $-OOC-NH-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $-NH-CO-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $-CH_2-CO-NH-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $-(CH_2)_2-NH-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $-CH(OH)-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $r$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 10,  $R^{22}$  представляет собой водород или метил, так что одна алкиленовая группа может не содержать метильного ответвления или может содержать одно или несколько метильных ответвлений,  $.dbd.(CH-CH.dbd.CH)_b-$ ,  $b$  представляет собой целое число от 1 до 3,  $.dbd.CH-(CH_2)_c-$ ,  $c$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 9,  $.dbd.(CH-CH)_d.dbd.$ ,  $d$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 5;  $-CO-CH.dbd.CH-CH_2-$ ,  $-CO-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CO-NH-CH_2-$ ,  $-CH.dbd.CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , диалкиламиноалкилкарбонил или низший алкоксикарбонил;

T представляет собой азот или углерод;

Q представляет собой азот, углерод или



и

q представляет собой целое число, выбранное из 1-3;

K представляет собой водород, фенил, замещенный фенил, арилалкил, где фенил может содержать заместитель, циннамил, низший алкил, пиридилметил, циклоалкилалкил, адамантанметил, фурилметил, циклоалкил, низший алкоксикарбонил или ацил;

и  $\equiv$  показывает одинарную связь или двойную связь.

В соединениях формулы (XXV), J предпочтительно представляет собой (a) или (b). В определении (b) предпочтительными являются одновалентные группы (2), (3) и (5) и двухвалентные группы (2). В определении В предпочтительными являются  $-(CHR^{22})_{r-}$ ,  $.dbd.(CH-CH.dbd.CH)_b-$ ,  $.dbd.CH-(CH_2)_c-$  и  $.dbd.(CH-CH)_d.dbd.$  Указанные предпочтительные группы (В) могут быть соединены с (b) из J, в частно-

сти с (2) из (b).

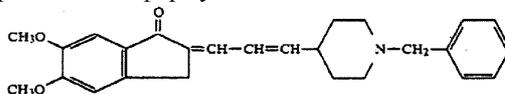
В формуле (XXV) предпочтительно, если Q представляет собой азот, T представляет собой углерод, q равно 1 или 3, и Q представляет собой углерод; T представляет собой азот, а q равно 2. Наиболее предпочтительно, если Q представляет собой азот, T представляет собой углерод, а q равно 2.

Предпочтительно, если K представляет собой фенилалкил или фенилалкил, содержащий заместитель(и) по фенилу.

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают:

- 1-бензил-4-((5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил)метилпиперидин,
- 1-бензил-4-((5,6-диметокси-1-инданон)-2-илиденил)метилпиперидин,
- 1-бензил-4-((5-метокси-1-инданон)-2-ил)метилпиперидин,
- 1-бензил-4-((5,6-диэтокси-1-инданон)-2-ил)метилпиперидин,
- 1-бензил-4-((5,6-метилендиокси-1-инданон)-2-ил)метилпиперидин,
- 1-(мета-нитробензил)-4-((5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил)метилпиперидин,
- 1-циклогексиметил-4-((5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил)метилпиперидин,
- 1-(мета-фторбензил)-4-((5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил)метилпиперидин,
- 1-бензил-4-((5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил)пропилпиперидин,
- 1-бензил-4-((5-изопропокси-6-метокси-1-инданон)-2-ил)метилпиперидин и
- 1-бензил-4-((5,6-диметокси-1-оксоинданон)-2-ил)пропенилпиперидин,

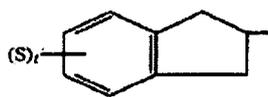
характеризующиеся нижеприведенной формулой



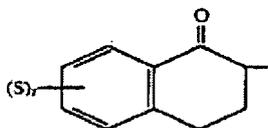
Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтической композиции, которая содержит фармакологически эффективное количество соединения циклического амина формулы (XXV) или его фармакологически приемлемой соли и фармакологически приемлемый носитель, а также к способу профилактики и лечения заболевания, вызванного активностью ацетилхолинэстеразы, путем введения больному человеку соединения циклического амина формулы (XXV) или его фармакологически приемлемой соли.

Предпочтительное соединение имеет вышеуказанную формулу, в которой J представляет собой (b). Группа (b) включает десять групп, имеющих соответствующие приведенные ниже формулы. S представляет собой водород или заместитель, такой как низший алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, и низший алкокси, содержащий 1-6 атомов углерода. Среди заместителей, метокси является наиболее предпочтительным, t представляет собой целое число, выбранное из 1-4. Наиболее предпочтительным является фенил, содержащий 1-3 метоксигруппы. (S)t может образовывать метилендиоксигруппу или этилендиоксигруппу на двух соседних атомах углерода фенильной группы.

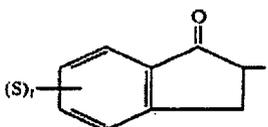
045018



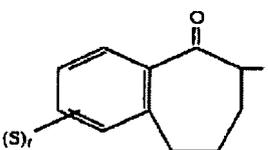
инданил



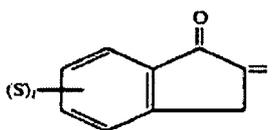
тетралонил



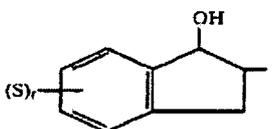
инданонил



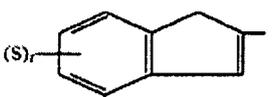
бензосуберонил



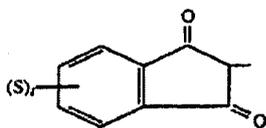
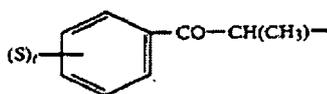
инданонилиденил



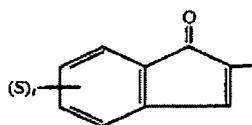
инданолил



инденил



индандионил



инденонил

Предпочтительное определение В включает  $-(\text{CHR}^{22})_r-$ ,  $-\text{CO}-(\text{CHR}^{22})_r-$ ,  $.\text{dbd}.\text{(CH--CH.dbd.CH)}_b-$ ,  $.\text{dbd.CH}-(\text{CH}_2)_c-$  и  $.\text{dbd}.\text{(CH--CH)}_d.\text{dbd}$ . Наиболее предпочтительными являются группа  $-(\text{CHR}^{22})_r-$ , в которой  $\text{R}^{22}$  представляет собой водород, а  $r$  представляет собой целое число, выбранное из 1-3, и группа  $.\text{dbd.CH}-(\text{CH}_2)_c-$ .

В определенном выше соединении циклического амина согласно настоящему изобретению предпочтительно, если J в формуле представляет собой (b) одновалентную или двухвалентную группу. В определении (b) инданонил, индандионил и инденил являются наиболее предпочтительными, необязательно содержащими заместитель(и) по фенилу.

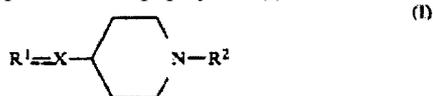
В определении В предпочтительными являются  $-(CHR^{22})_r-$  и  $.dbd.CH-(CH_2)_c-$ .

Кольцо, содержащее T и Q, может представлять собой 5-, 6- или 7-членное кольцо. Предпочтительно, если Q представляет собой азот, T представляет собой углерод или азот, и n равно 2; Q представляет собой азот, T представляет собой углерод, и n равно 1 или 3; Q представляет собой углерод, T представляет собой азот и n равно 2.

В определении K предпочтительными являются фенил, арилалкил и циннамил, необязательно содержащие заместитель(и) по фенилу.

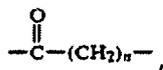
Настоящее изобретение будет объяснено подробно, принимая во внимание пиперидиновые соединения, которые подпадают под объем определенного выше соединения циклического амина. Объяснение относится ко всему изобретению соединения циклического амина.

Пиперидиновое соединение определяется формулой (I)

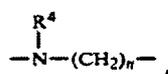


в которой  $R^1$  представляет собой следующую замещенную или незамещенную группу: .кольцо.1 - фенильная группа, .кольцо.2 - пиридинильная группа, .кольцо.3 - пиразильная группа, .кольцо.4 - хинолильная группа, .кольцо.5 - инданильная группа, .кольцо.6 - циклогексильная группа, .кольцо.7 - хиноксалильная группа, или 11.кольцо.8 - фурильная группа; одновалентную или двухвалентную группу, полученную из инданона, содержащего незамещенное или замещенное фенильное кольцо; одновалентную группу, полученную из соединения циклического амида; низшую алкильную группу или группу, представленную формулой  $R^3 - CH.dbd.C-$  (где  $R^3$  является атомом водорода или низшей алкоксикарбонильной группой),

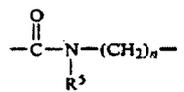
X представляет собой группу, представленную формулой  $-(CH_2)_n-$ , группу, представленную формулой



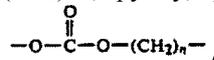
группу, представленную формулой



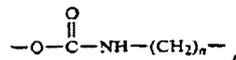
где  $R^4$  представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, ацильную группу, низшую алкилсульфонильную группу или замещенную или незамещенную фенильную или бензильную группу, группу, представленную формулой



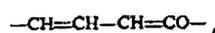
где  $R^5$  представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу или фенильную группу, группу, представленную формулой  $-.dbd.CH-(CH_2)_n-$ , группу, представленную формулой



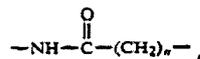
группу, представленную формулой



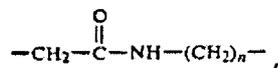
группу, представленную формулой



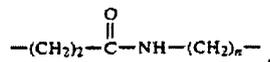
группу, представленную формулой



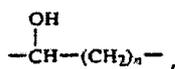
группу, представленную формулой



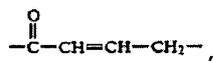
группу, представленную формулой



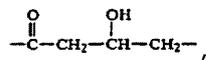
группу, представленную формулой



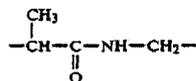
группу, представленную формулой



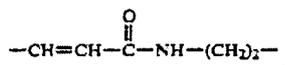
группу, представленную формулой



группу, представленную формулой



группу, представленную формулой



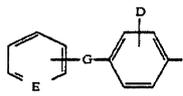
диалкиламиноалкилкарбонильную группу или низшую алкоксикарбонильную группу при условии, что в приведенном выше определении X каждый из n независимо представляет собой целое число от 0 до 6,

R<sup>2</sup> представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу, замещенную или незамещенную арилалкильную группу, циннамильную группу, низшую алкильную группу, пиридилметильную группу, циклоалкилалкильную группу, адамантанметильную группу или фурилметильную группу, и обозначение  $\text{---}$  в приведенной выше общей формуле означает одинарную связь или двойную связь.

Используемый в настоящем документе термин "низшая алкильная группа", использованный в приведенном выше определении R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> применительно к соединению (I) согласно настоящему изобретению, будет означать неразветвленную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, и его примеры включают метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, пентил(амильную), изопентильную, неопентильную, трет-пентильную, 1-метилбутильную, 2-метилбутильную, 1,2-диметилпропильную, гексильную, изогексильную, 1-метилпентильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную, 1,1-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 1,3-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 3,3-диметилбутильную, 1-этилбутильную, 2-этилбутильную, 1,1,2-триметилпропильную, 1,2,2-триметилпропильную, 1-этил-1-метилпропильную и 1-этил-2-метилпропильную группы. Среди них предпочтительными являются метильная, этильная, пропильная, изопропильная группы и т.д. Метильная группа является наиболее предпочтительной.

Примеры заместителя, предусмотренного в определении R<sup>1</sup> выражением "следующая замещенная или незамещенная группа: (1) фенильная группа, (2) пиридилная группа, (3) пиразильная группа, (4) хинолильная группа, (5) инданильная группа, (6) циклогексильная группа, (7) хиноксалильная группа или (8) фурильная группа" включают низшие алкильные группы, содержащие 1-6 атомов углерода, такие как метильная, этильная, н-пропильная, изопропильная, н-бутильная, изобутильная и трет-бутильная группы; низшую алкоксигруппу, соответствующую описанным выше низшим алкильным группам, такую как метокси и этоксигруппы; нитрогруппу; атомы галогена, такого как хлор, бром и фтор; карбоксильную группу; низшие алкоксикарбонильные группы, соответствующие определенным выше низшим алкоксигруппам, такие как метоксикарбонильная, этоксикарбонильная, изопропоксикарбонильная, н-пропоксикарбонильная и н-бутилоксикарбонильная группы; аминогруппу; низшую моноалкиламиногруппу; низшую диалкиламиногруппу, карбамоильную группу; ациламиногруппы, полученные из алифатических насыщенных монокарбоновых кислот, содержащих 1-6 атомов углерода, такие как ацетиламино, пропиониламино, бутириламино, изобутириламино, валериламино и пивалоиламиногруппы; циклоалкилоксикарбонильные группы, такие как циклогексилоксикарбонильная группа; низшие алкиламинокарбонильные группы, такие как метиламинокарбонильная и этиламинокарбонильная группы; низшие алкилкарбонилосигруппы, соответствующие определенным выше низшим алкильным группам, такие как метилкарбонилосигруппы, этилкарбонилосигруппы и н-пропилкарбонилосигруппы; галогенированные низшие алкильные группы, содержащие трифторметильную группу; гидроксильную группу; формильную группу и низшие алкокси(низший алкил)группы, такие как этоксиметильная, метоксиметильная и метоксизетильная группы. Термины "низшие алкильные группы" и "низшие алкоксильные группы" в приведенном выше описании заместителя включают все группы, полученные из вышеупомянутых групп. От одного до трех заместителей могут быть одинаковыми или различными.

Кроме того, если заместитель представляет собой фенильную группу, то следующая группа подпадает под объем замещенной фенильной группой:



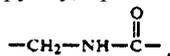
в которой G представляет собой группу, представленную формулой



группу, представленную формулой



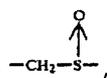
группу, представленную формулой --O--, группу, представленную формулой



группу, представленную формулой --CH<sub>2</sub>--O--, группу, представленную формулой -CH<sub>2</sub>--SO<sub>2</sub>--,  
группу, представленную формулой



группу, представленную формулой



и E представляет собой атом углерода или азота.

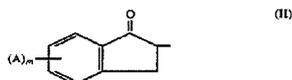
Предпочтительные примеры заместителей фенильной группы среди прочих включают низший алкил, низший алкокси, нитро, галогенированный низший алкил, низший алкоксикарбонил, формил, гидроксил и (низший алкокси)(низший алкил), атомы галогена, а также бензоильную и бензилсульфонильную группы. Два или более заместителей могут быть одинаковыми или различными.

Предпочтительные примеры заместителя пиридинильной группы включают низшую алкильную и аминогруппы, а также атомы галогена.

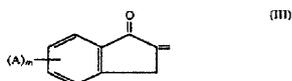
Предпочтительные примеры заместителя пиримидильной группы включают низшую алкоксикарбонильную, карбоксильную, ациламино, карбамоильную и циклоалкилоксикарбонильную группы.

Применительно к R<sup>1</sup> пиридинильная группа предпочтительно представляет собой 2-пиридинильную, 3-пиридинильную или 4-пиридинильную группу; пиримидильная группа предпочтительно представляет собой 2-пиримидильную группу; хинолильная группа предпочтительно представляет собой 2-хинолильную или 3-хинолильную группу; хиноксалинильная группа предпочтительно представляет собой 2-хиноксалинильную или 3-хиноксалинильную группу; а фурильная группа предпочтительно представляет собой 2-фурильную группу.

Конкретные примеры предпочтительной одновалентной или двухвалентной группы, полученной из инданона, содержащего незамещенное или замещенное фенильное кольцо, включают представленные следующими формулами (II) и (III):



(II)

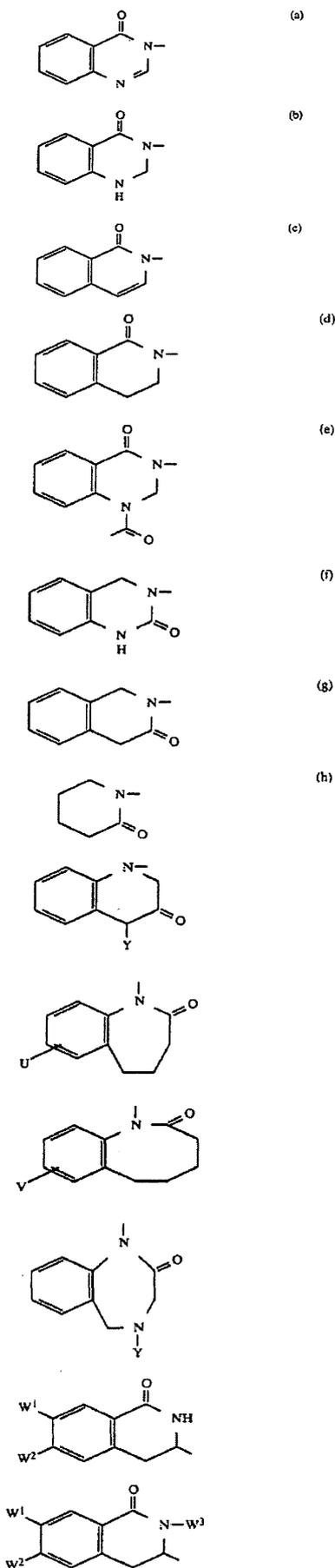


(III)

в которых каждый m представляет собой целое число от 1 до 4; и каждый из A, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой заместители, описанные в приведенных выше пунктах (1)-(8) определения R<sup>1</sup>, или атом водорода, предпочтительно атом водорода (т.е. является незамещенным), низшую алкильную группу или низшую алкоксигруппу, и наиболее предпочтительно инданоновая группа является незамещенной или замещенной 1-3 метоксигруппами.

Примеры одновалентной группы, полученной из соединения циклического амида, включают хиназолон, тетрагидроизохинолинон, тетрагидробензодиазепинон и гексагидробензазоинон. Тем не менее, одновалентная группа может представлять собой любую группу, содержащую циклическую амидную группу в своей структурной формуле, и не ограничивается лишь описанными выше конкретными примерами. Циклическая амидная группа представляет собой группу, полученную из моноциклического или конденсированного гетероциклического кольца. Конденсированное гетероциклическое кольцо предпочтительно представляет собой кольцо, образованное путем конденсации с фенильным кольцом. В этом случае, фенильное кольцо может быть замещено низшей алкильной группой, содержащей 1-6 атомов углерода, предпочтительно метильной группой, или низшей алкоксигруппой, содержащей 1-6 атомов углерода, предпочтительно метоксигруппой.

Предпочтительные примеры одновалентной группы включают следующие группы:



В приведенных выше формулах каждый Y в формулах (i) и (l) представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу, V в формуле (k) представляет собой атом водорода или низшую алкоксигруппу, каждый из W<sup>1</sup> и W<sup>2</sup> в формулах (m) и (n) представляет собой атом водорода, низшую алкиль-

ную группу или низшую алкоксигруппу, а  $W^3$  представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу.

Правое кольцо в каждой из формул (j) и (l) представляет собой семичленное кольцо, тогда как левое кольцо в формуле (k) представляет собой восьмичленное кольцо.

Некоторые примеры определенного выше  $R^1$  включают одновалентную группу, полученную из инданона, содержащего незамещенную или замещенную фенильную группу, и одновалентную группу, полученную из соединения циклического амида. Некоторые примеры определенного выше X включают группу, представленную формулой  $-(CH_2)_n-$ , группу, содержащую амидную группу, и группы, представленные вышеупомянутыми формулами, в которых n равно 2. Следовательно, наиболее предпочтительным является то, что любая часть группы, представленной формулой  $R^1-CH_2-$ , содержит карбонильную или амидную группу.

Заместители, предусмотренные выражениями "замещенная или незамещенная фенильная группа" и "замещенная или незамещенная арилалкильная группа" в приведенном выше определении  $R^2$ , являются теми же, что и описанные в вышеупомянутых пунктах (1)-(8) в вышеупомянутом определении  $R^1$ .

Используемый в настоящем документе термин "арилалкильная группа" предназначен для обозначения незамещенной бензильной или фенэтильной группы и т.п.

Конкретные примеры пиридилметильной группы включают 2-пиридилметильную, 3-пиридилметильную и 4-пиридилметильную группы.

Предпочтительные примеры  $R^2$  включают бензильную и фенэтильную группы. Обозначение  $==$  означает либо одинарную, либо двойную связь. Эта связь представляет собой двойную связь, только если  $R^1$  представляет собой описанную выше двухвалентную группу (III), полученную из инданона, содержащего незамещенное или замещенное фенильное кольцо; тогда как в других случаях она представляет собой одинарную связь. Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметричный атом углерода в зависимости от вида заместителя и, следовательно, имеют стереоизомеры. Стереизомеры, безусловно, подпадают под объем настоящего изобретения.

Далее будет описан один их конкретный пример. Если  $R^1$  содержит инданоновый скелет, то соединение согласно настоящему изобретению содержит асимметричный атом углерода и, следовательно, может иметь стереоизомеры, оптические изомеры, диастереоизомеры и т.п. Все эти изомеры подпадают под объем настоящего изобретения.

#### **Способ лечения нарушений ЦНС с когнитивным расстройством посредством введения ингибитора SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемых солей**

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения или улучшения когнитивной функции у субъекта, страдающего нарушением центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством (например, возрастное когнитивное расстройство, MCI, амнестическое MCI, деменция, AD, продромальная AD, PTSD, шизофрения, ALS и связанное с лечением рака когнитивное расстройство) или подверженного риску заболевания им, у нуждающегося в этом субъекта путем введения ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом или полиморфом. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор SV2A выбирают из группы, состоящей из леветирацетама, бриварацетама и селетрацетама или их производных, аналогов, фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, полиморфов или пролекарств. Согласно другим вариантам осуществления, ингибитор SV2A представляет собой леветирацетам или его производное, аналог, фармацевтически приемлемую соль или сольват или гидрат или полиморф или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления AChEI представляет собой донепезил, такрин, риватигмин, физостигмин, галантамин или метрифонат или их производные, аналоги, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, полиморфы или пролекарства. Согласно другим вариантам осуществления, AChEI представляет собой донепезил или его производное, аналог, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, полиморф или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления, нарушение ЦНС с когнитивным расстройством представляет собой возрастное когнитивное расстройство, такое как умеренное когнитивное расстройство (MCI), возрастное расстройство памяти (AAMI), возрастное снижения когнитивных способностей (ARCD). Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, MCI представляет собой амнестическое MCI. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения нарушение ЦНС с когнитивным расстройством представляет собой деменцию, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, боковой амиотрофический склероз (ALS) или связанное с лечением рака когнитивное расстройство. Согласно одному варианту осуществления субъект, страдающий таким когнитивным расстройством, представляет собой пациента-человека. Субъект может представлять собой человека или другое млекопитающее, такое как, отличный от человека, примат или грызун (например, крыса). Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект представляет собой пациента-человека.

При клиническом использовании донепезил проявляет "холинэргический" профиль побочных эффектов, и вводимая пациентам дозировка ограничена такими побочными эффектами. Использование ин-

гибиторов SV2A и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов в сочетании с донепезилом или другими AChEI и их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами и полиморфами снижает количество донепезила или других AChEI, необходимое для лечения нарушений ЦНС с когнитивной дисфункцией или другими аффективными расстройствами, включая MCI, амнестическое MCI, AAMI, ARCE, деменцию, AD, PTSD, шизофрению, боковой амиотрофический склероз (ALS) или связанное с лечением рака когнитивное расстройство. Согласно одному варианту осуществления субъект, страдающий таким когнитивным расстройством, представляет собой пациента-человека, а потому снижает побочные эффекты, вызванные донепезилом или другими AChEI, без снижения эффективности. Кроме того, эффективность сочетания ингибитора SV2A и донепезила или других AChEI и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и полиморфов превышает эффективность каждого лекарства, введенного по отдельности в его оптимальной дозе, а потому представляет собой улучшенное лечение нарушений ЦНС с когнитивным расстройством.

Следует понимать, что соединения и средства, используемые в композициях и способах согласно настоящему изобретению, предпочтительно должны легко проникать через гемато-энцефалический барьер при периферическом введении. Соединения, которые не могут проникать через гемато-энцефалический барьер, тем не менее, также могут быть эффективно введены напрямую в центральную нервную систему, например, внутривенным или другим нейросовместимым путем.

Используемый в настоящем документе применительно к введению ингибитора SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов термин "в сочетании" включает одновременное введение и/или введение в различное время, такое как последовательное введение. Одновременное введение ингибитора SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов может необязательно быть сочетано с дополнительными дозами ингибитора SV2A и/или AChEI и их солей, гидратов, сольватов и полиморфов. Одновременное введение лекарств охватывает введение в виде совместной лекарственной формы или, альтернативно, в виде отдельных композиций.

Согласно настоящему изобретению ингибитор SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфы могут быть введены субъекту любым подходящим путем или путями. Согласно некоторым вариантам осуществления, лекарства вводят перорально; тем не менее, также предусмотрено внутривенное, подкожное, интраартериальное, внутримышечное, интраспинальное, ректальное, интраторакальное, интраперитонеальное, внутривенное, трансдермальное, местное или ингаляционное введение. Средства могут быть введены перорально, например, в форме таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, пластинок и т.п., приготовленных способами, известными в данной области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфы могут быть введены субъекту различными путями. Например, ингибитор SV2A или его соль, сольват, гидрат или полиморф вводят внутривенно, а AChEI или его соль, сольват, гидрат или полиморф вводят перорально.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение представляет собой медленное или длительное высвобождение. Термин "длительное высвобождение" широко известен в области фармацевтических наук и используется в настоящем документе для обозначения контролируемого высвобождения активного соединения или средства из лекарственной формы в окружающую среду в течение (в продолжение всего времени) длительного периода времени, например, превышающего или равного одному часу. Лекарственная форма с длительным высвобождением будет высвобождать лекарство по существу с постоянной скоростью в течение длительного периода времени или по существу постоянное количество лекарства будет высвобождаться постепенно в течение длительного периода времени. Используемый в настоящем документе термин "длительное высвобождение" включает термины "контролируемое высвобождение", "продолжительное высвобождение", "замедленное высвобождение", "отсроченное высвобождение" или "медленное высвобождение", поскольку указанные термины употребляются в фармацевтических науках. Согласно некоторым вариантам осуществления дозы с длительным высвобождением вводят при помощи пластыря или помпового дозатора.

Если для введения используют твердый носитель, то препарат может принимать форму таблетки, может быть помещен в твердую желатиновую капсулу в форме порошка или гранул, или он может принимать форму пастилки или леденца. Если используют жидкий носитель, то препарат может принимать форму сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы или стерильной инъекционной жидкости, такой как водная или неводная жидкая суспензия или раствор.

Схемы дозирования средств и композиций в соответствии со способами согласно настоящему изобретению будут варьировать в зависимости от конкретно выбранного соединения или композиций, пути введения, природы подлежащего лечению состояния, возраста и состояния здоровья пациента, курса или этапа лечения, и, в конечном счете, будут определяться на усмотрение лечащего врача. Следует понимать, что вводимые количества ингибитора SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов будут представлять собой количество, эффективные для получения желаемого биологического эффекта, такого как положительные результаты, включая клинические результаты (например, количество, которое увеличивает ГАМК-эргическую активность, снижает возбуж-

дающую нейротрансмиссию и блокирует, супрессирует или снижает ацетилхолинэстеразную активность, и/или количества, которые в сочетании приводят к улучшению когнитивной функции). Следует понимать, что эффективное количество может быть введено более чем в одной дозе и в течение курса лечения.

Желаемая продолжительность введения ингибитора SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов может быть определена специалистом в данной области техники посредством стандартных экспериментов. Например, ингибитор SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфы могут быть введены в течение 1-4 недель, 1-3 месяцев, 3-6 месяцев, 6-12 месяцев, 1-2 лет или более, в пределах всей продолжительности жизни пациента.

В данной области техники известно, что нормировка к площади поверхности тела представляет собой подходящий способ экстраполяции доз между видами. Эквивалентная доза для человека (HED) для дозировки может быть количественно определена с использованием следующей формулы, которая учитывает различия в площади поверхности тела (см. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologies Evaluation and Research):  $HED = \text{доза для животного} \times (\text{Km животного} / \text{Km человека})$ , в которой фактор Km представляет собой массу тела, деленную на площадь поверхности тела (Km крысы был определен как равный 6, и Km человека равен 37; см. Reagan-Saw, Nihal, Ahmad, 2007). Таким образом, дозировка в 10 мг/кг у крыс эквивалента 1,6 мг/кг у людей ( $10 \text{ мг/кг} \times (6/37) = 1,6 \text{ мг/кг}$ ). Для людей, для расчета дозы в мг, исходя из дозы в мг/кг, дозу в мг/кг умножают на стандартный вес взрослого человека, равный 70 кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват и полиморф могут быть введены в дозах в соответствии, например, с заявкой на выдачу патента США 12/580464, международной патентной заявкой PCT/US 2009/005647, заявкой на выдачу патента США 61/105847, заявкой на выдачу патента США 61/152631 и заявкой на выдачу патента США 61/175536. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват и полиморф вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей приблизительно от 0,001 до 5 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват и полиморф вводят каждые 12 или 24 часа в суточной дозе, составляющей приблизительно от 0,1 до 5 мг/кг, или приблизительно от 1 до 2 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 2,5 мг/кг или приблизительно от 0,1 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,4 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,6 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,04 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,06 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,001 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,5 до 5 мг/кг, или приблизительно от 0,05 до 0,5 мг/кг.

Повторное введение в течение нескольких дней, или недель или более длительного периода, в зависимости от обстоятельств продолжали вплоть до достижения достаточного уровня когнитивной функции.

Ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват и полиморф могут быть введены в субтерапевтических дозировках, при условии предоставления в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом и полиморфом, вследствие AChEI-зависимого увеличения терапевтического индекса ингибитора SV2A. Согласно некоторым вариантам осуществления, вследствие сочетания с AChEI, терапевтический индекс ингибитора SV2A, по меньшей мере, приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз больше, чем терапевтический индекс ингибитора SV2A, введенного без AChEI. Согласно некоторым вариантам осуществления, сочетания ингибитора SV2A с AChEI снижают дозировку ингибитора SV2A, необходимую для его терапевтического эффекта. Согласно некоторым вариантам осуществления, количество ингибитора SV2A, вводимое в сочетании с AChEI, представляет собой субтерапевтическое количество. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват и полиморф вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 5 мг/кг, менее чем 2,5 мг/кг, менее чем 2 мг/кг, менее чем 1,5 мг/кг, менее чем 1 мг/кг, менее чем 0,5 мг/кг, менее чем 0,1 мг/кг, менее чем 0,05 мг/кг, менее чем 0,01 мг/кг, менее чем 0,005 мг/кг или менее чем 0,001 мг/кг.

AChEI или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват и полиморф может быть введен в дозировках в пределах общепринятых дозировок. Подходящие дозировки будут зависеть от специфики выбранного AChEI. AChEI может вводиться до 2 раз в сутки, 1 раза в сутки или он может вводиться менее часто. Для ARICEPT® стандартная суточная дозировка при введении по отдельности составляет приблизительно от 5 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения количество ARICEPT®, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, составляет приблизительно от 0,1 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество ARICEPT®, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A представляет собой субтерапевтическое количество. Согласно некоторым вариантам

осуществления, количество ARICEPT®, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, составляет менее чем 10 мг в сутки, менее чем 5 мг в сутки, менее чем 1 мг в сутки, менее чем 0,5 мг в сутки, или менее чем 0,1 мг в сутки.

AChEI или его соль, гидрат, сольват и полиморф может быть введен в отличных от общепринятых дозировках, при условии введения в сочетании с ингибитором SV2A, вследствие зависимость от ингибитора SV2A увеличения терапевтического индекса AChEI. Согласно некоторым вариантам осуществления, вследствие сочетания с ингибитором SV2A, терапевтический индекс AChEI, по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз больше, чем терапевтический индекс AChEI, введенного без ингибитора SV2A. Согласно некоторым вариантам осуществления, сочетания AChEI с ингибитором SV2A снижают дозировку AChEI, необходимую для его терапевтического эффекта. Согласно некоторым вариантам осуществления количество AChEI, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, составляет приблизительно от 0,1 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество AChEI, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, представляет собой субтерапевтическое количество. Согласно некоторым вариантам осуществления количество AChEI, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, составляет менее чем 10 мг в сутки, менее чем 5 мг в сутки, менее чем 1 мг в сутки, менее чем 0,5 мг в сутки, или менее чем 0,1 мг в сутки.

Частота введения композиции согласно настоящему изобретению может быть скорректирована в течение курса лечения, на основании заключения лечащего врача. Следует понимать, что ингибитор SV2A и AChEI и их соли, гидраты, сольваты и полиморфы могут вводиться с различной частотой введения или интервалами. Например, ингибитор SV2A может вводиться ежедневно (включая многократные дозы в сутки) или менее часто. AChEI может вводиться ежедневно (включая многократные дозы в сутки) или менее часто. Согласно некоторым вариантам осуществления могут быть желательны лекарственные формы с замедленным непрерывным высвобождением. В данной области техники известны различные лекарственные формы и устройства для достижения замедленного высвобождения.

Как описано выше, некоторые AChEI (такие как донепезил) и их соли, гидраты, сольваты и полиморфы могут вызывать холинэргические побочные эффекты. Применение сочетания ингибитора SV2A и AChEI может снижать количество AChEI, необходимое для лечения нарушений ЦНС с когнитивным расстройством, а потому может уменьшать побочные эффекты, вызванные AChEI. В частности, сочетание ингибитора SV2A со сниженным количеством AChEI может уменьшать холинэргические побочные эффекты без отрицательного влияния на эффективность. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, вводят субтерапевтическое количество AChEI.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество ингибитора SV2A вводят с тем, чтобы снизить дозу AChEI (например, дозу, требуемую для обеспечения некоторой степени улучшения когнитивной функции или лечения возрастного когнитивного расстройства), по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, или более, относительно дозы AChEI, обычно применяемой при введении по отдельности (т.е., индивидуально и не в сочетании с другими терапевтическими средствами или соединениями). Снижение может быть отражено в плане количества, вводимого при определенном введении, и/или количества, вводимого через определенный промежуток времени (сниженная частота).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения сочетанным введением ингибитора SV2A или его соли, гидрата, сольвата и полиморфа и AChEI или его соли, гидрата, сольвата и полиморфа у субъекта может достигаться, по меньшей мере, приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз более длительный или улучшенный терапевтический эффект, чем эффект, полученный при введении только AChEI или только ингибитора SV2A.

#### **Композиции согласно настоящему изобретению**

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к композициям, содержащим ингибитор SV2A и AChEI и их соли, гидраты, сольваты и полиморфы. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор SV2A и AChEI могут присутствовать в единой лекарственной форме (например, объединенные вместе в одной капсуле, таблетке, порошке или жидкости, и т.д.). Согласно некоторым вариантам осуществления AChEI в композиции представляет собой донепезил. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит леветирацетам или селтрацетам или бриварацетам, или их производное или аналог или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф в качестве ингибитора SV2A, и содержит донепезил или его производное или аналог или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф в качестве AChEI. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит леветирацетам или его производное или аналог или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф, и донепезил или его производное или аналог или фарма-

цветически приемлемую соль, гидрат, сольват или полиморф. Описанная в настоящем документе композиция может содержать более одного ингибитора SV2A и/или более одного AChEI. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор SV2A и AChEI находятся в совместно упакованных отдельных лекарственных формах.

Описанная в настоящем документе композиция также может содержать фармацевтически приемлемый(ые) наполнитель(ли) и может содержать другие средства, которые служат для усиления и/или дополнения эффективности ингибитора SV2A и/или AChEI. Композиции также могут содержать дополнительные средства, известные как применимые для лечения расстройства когнитивной функции.

Композиция согласно настоящему изобретению может находиться в виде твердой лекарственной формы, такой как капсулы, таблетки, драже, пилюли, леденцы, порошки и гранулы. При необходимости, они могут быть приготовлены с нанесением покрытий, таких как энтеросолюбильные покрытия, или они могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение одного или нескольких активных ингредиентов, такое как замедленное или пролонгированное высвобождение в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представлена в форме с медленным, контролируемым или длительным высвобождением. Термин "длительное высвобождение" широко известен в области фармацевтических наук и используется в настоящем документе для обозначения контролируемого высвобождения активного соединения или средства из лекарственной формы в окружающую среду в течение (в продолжение всего времени) длительного периода времени, например, превышающего или равного одному часу. Лекарственная форма с длительным высвобождением будет высвобождать лекарство по существу с постоянной скоростью в течение длительного периода времени, или по существу постоянное количество лекарства будет постепенно высвобождаться в течение длительного периода времени. Используемый в настоящем документе термин "длительное высвобождение" включает термины "контролируемое высвобождение", "пролонгированное высвобождение", "замедленное высвобождение", "отсроченное высвобождение" или "медленное высвобождение", поскольку указанные термины употребляются в фармацевтических науках. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу с длительным высвобождением вводят при помощи пластыря или помпового дозатора. Композиция также может находиться в виде жидких лекарственных форм, включая растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры.

Композиции могут быть определенным образом составлены для введения любым пригодным путем введения, описанным в настоящем документе и известным в данной области техники. Композиции для парентерального введения содержат стерильные водные и неводные инъекционные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, подлежащие восстановлению в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях перед применением. Композиции для внутривенной и пероральной доставки (включая сублингвальное и буккальное введение, например, Danckwerts et al., и пероральное) включают без ограничения биоадгезивные полимеры, таблетки, пластыри, жидкости и полутвердые формы (см., например, Smart et al.). Композиции для респираторной доставки (легочная и назальная доставка) включают без ограничения ряд аэрозольных ингаляторов отмеренных доз, ингаляторов сухого порошка, небулайзеров, водных аэрозольных ингаляторов, капель, растворов, суспензий, спреев, порошков, гелей, мазей и специализированных систем, таких как липосомы и микросферы (см., например, Owens et al., "Alternative Routes of Insulin Delivery" и Martini et al.). Композиции для трансдермальной доставки включают без ограничения коллоидные системы, пластыри и микроэмульсии. Другие подходящие формы введения вышеупомянутых или других композиций включают инъекционные лекарственные формы с замедленным всасыванием, суппозитории, спреи, мази, кремы, гели, ингаляции, кожные пластыри, импланты и т.д.

Композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие средства. Профилактика действия микроорганизмов может быть обеспечена путем включения в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты, и т.п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. В дополнение, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено путем включения средств, которые замедляют всасывание, таких как монострепарат алюминия и желатин.

Терапевтические лекарственные формы могут быть приготовлены способами, хорошо известными в области фармации (см., например, Goodman et al., 2001; Ansel, et al., 2004; Stoklosa et al., 2001; и Bustamante, et al., 1993).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиция, содержащая ингибитор SV2A и AChEI и их соли, гидраты, сольваты и полиморфы, содержит ингибитор SV2A в количестве от 0,07 до 350 мг, или от 50 до 200 мг, или от 3 до 50 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, количество ингибитора SV2A составляет менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, количество AChEI в композиции составляет приблизительно от 0,1 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество AChEI в композиции составляет менее чем 10 мг, менее чем 5 мг,

менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг или менее чем 0,1 мг.

Специалисту в данной области техники следует понимать, что описанные в настоящем документе композиции и способы могут быть адаптированы и модифицированы в соответствии с рассматриваемым применением, и что описанные в настоящем документе композиции и способы могут быть использованы в других подходящих применениях, и что такие другие дополнения и модификации не будут выходить за рамки объема настоящего изобретения.

Настоящее изобретение станет более понятно из последующего раздела "Подробное описание эксперимента". Однако специалисту в данной области станет совершенно понятно, что обсуждаемые конкретные способы и результаты, являются лишь иллюстративными для настоящего изобретения, что более полно описано в вариантах осуществления, которые следуют за ними.

### Примеры

#### Введение и модели когнитивных расстройств

Считается, что целый ряд состояний, характеризующихся когнитивными расстройствами, например, возрастное расстройство памяти (AAMI), умеренное когнитивное расстройство (MCI) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), связаны со старением. Другие связаны с заболеванием, например AD. Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки видов терапии таких возрастных когнитивных расстройств. Характерные черты, характеризующие возрастное когнитивное расстройство в моделях на животных, как правило, распространяются на возрастное когнитивное расстройство у людей. Таким образом, эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей.

Среди доступных моделей, модель когнитивного расстройства на крысах Long-Evans является особенно подходящей для определения различий между когнитивным расстройством, связанным с заболеванием, и таковым, связанным со старением. Действительно, в обширных исследованиях поведенческих характеристик у пожилых крыс аутбредной линии Long-Evans была идентифицирована естественная форма когнитивного расстройства (Charles River Laboratories; Gallagher et al., *Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993)). В тесте на поведение в водном лабиринте Морриса (MWM) крысы учатся и запоминают расположение спасательной платформы, руководствуясь конфигурацией пространственных ориентиров, окружающих лабиринт. Когнитивную основу действий тестируют в пробных испытаниях с использованием оценки пространственных способностей животных при поиске расположения спасательной платформы. Пожилые крысы в исследуемой популяции не испытывают трудностей при переплывании к видимой платформе, но возрастное расстройство обнаруживается, если платформа замаскирована, что требует использования пространственной информации. Действия отдельных пожилых крыс аутбредной линии Long-Evans значительно различаются. Например, часть крыс совершают действия на равных с молодыми взрослыми крысами. Тем не менее, действия приблизительно 40-50% крыс выходят за пределы диапазона действий молодых взрослых крыс. Такая вариабельность среди популяции пожилых крыс отражает достоверные индивидуальные отличия. Таким образом, в пределах популяции пожилых крыс некоторые животные имеют когнитивное расстройство и обозначаются как обладающие возрастными расстройствами (AI), а другие животные не имеют расстройства и обозначаются как не обладающие возрастными расстройствами (AU) (см., например, Colombo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14195-14199, (1997); Gallagher and Burwell, *Neurobiol. Aging* 10: 691-708, (1989); Rapp and Gallagher, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 9926-9930, (1996); Nicolle et al., *Neuroscience* 74: 741-756, (1996); и Nicolle et al., *J. Neurosci.* 19: 9604-9610, (1999)).

Заявители использовали описанную выше модель на крысах для идентификации отдельных AI и AU крыс. Затем заявители провели оценку поведения AI крыс при назначении различных фармакологических видов терапии.

Пример 1. Оценка поведения при лечении леветирацетамом, донепезилом и комбинированном лечении в тесте с радиальным рукавным лабиринтом

Пожилых самцов крыс Long-Evans получали в возрасте 8-9 месяцев из Charles River Laboratories (Raleigh, NC) и содержали в виварии до возраста 24-26 месяцев. Все крысы содержались отдельно при 25°C и 12-часовым циклом света/темноты. Если иное не указано особо, то пища и вода предоставлялись *ad libitum*. Крыс обследовали на состояние здоровья и на отсутствие патогенов в течение всего эксперимента, а также проводили вскрытие при умерщвлении.

Все крысы подвергались скринингу по стандартизированной оценке пространственного восприятия. При данной оценке исходных данных применяли описанный выше общепризнанный протокол MWM. Для исследования воздействия лекарств выбирали пожилых крыс с проявлениями расстройства функции памяти при стандартизированной оценке пространственного восприятия, то есть AI крыс. Выбранных AI крыс тестировали на память новой пространственной информации в тесте с радиальным рукавным лабиринтом (RAM) в различных условиях лечения лекарством/в контроле: контроль с введением среды, только донепезил, только леветирацетам, и сочетание донепезила и леветирацетама. Тест RAM также расширял оценку поведения на пространственную память с использованием аппетитивной мотивации. Заявители использовали протокол, позволяющий проведение внутригрупповой оценки между лекарствами в различных дозах и сочетаниях (Koh et al., *Neuropsychopharmacology*, epub. 1-10, (2009)).

### Тест с радиальным рукавным лабиринтом

Радиальный лабиринт состоит из восьми рукавов, исходящих из каждой стороны восьмиугольной центральной платформы, с кормушкой, расположенной в дальнем конце каждого рукава. Для препятствия входа в любой из рукавов могут быть установлены блоки из Plexiglas™. В комнате, окружающей лабиринт, были предоставлены ориентиры вне лабиринта, и обеспечивалось освещение верхним светом. Предварительная тренировка, как детально описано в Chappell et al. *Neuropharmacology* 37: 481-487 (1998), состояла из привыкания, стандартной win-shift тренировки и win-shift тренировки с задержками между информационной фазой и фазой тестирования. Лекарственное лечение начинали спустя 2 суток после завершения предварительной тренировки. В начале каждого испытания блокировали три рукава (информационная фаза). Номер и конфигурация заблокированных рукавов изменялись во время испытаний. Лишенным пищи крысам позволяли найти пищевое вознаграждение (хлопья Kellogg's Froot Loops™) в пяти незаблокированных рукавах. Затем, крысу вынимали из лабиринта на 60 минут (время сохранения в памяти), в течение которого снимали барьеры с заблокированных рукавов, обеспечивая доступ ко всем восьми рукавам. Затем крыс помещали обратно на центральную платформу и позволяли найти оставшиеся пищевые вознаграждения (фаза теста памяти).

Отслеживали число "ошибок", совершенных АІ крысами во время фазы сохранения в памяти. Ошибка состояла в возврате в рукав (все четыре лапы на рукаве), пища в котором уже была найдена. Например, ошибка в испытании происходит, если крысы входят в рукав, пища в котором уже была найдена во время предшествующего задержке этапа испытания, или если крысы повторно входили в рукав, который уже посещали, на этапе после задержки.

### Лечение леветирацетамом

Независимую группу крыс (n=10) вначале подвергали тесту с леветирацетамом (Tecoland, Эдисон, Нью-Джерси). За 30-40 минут до ежедневного испытания АІ крыс подвергали предварительной обработке путем одновременного введения посредством внутривенной (i.p.) инъекции одного из следующих шести вариантов: 1) контроль с введением среды (0,9% физиологический раствор); 2) леветирацетам (1,25 мг/кг/сутки); 3) леветирацетам (2,5 мг/кг/сутки); 4) леветирацетам (5 мг/кг/сутки); 5) леветирацетам (10 мг/кг/сутки); 6) леветирацетам (20 мг/кг/сутки). Инъекции проводили через день, чередуя с днями выведения. Для уравнивания любого потенциального смещения значений, эффект лекарства оценивали с использованием серий возрастающих-убывающих доз, т.е. серии доз вводили вначале в порядке возрастания, а затем повторяли в порядке убывания. Поэтому, для каждой дозы имеется два измерения.

Параметрическую статистику (парные t-критерии) использовали для сравнения результатов теста АІ крыс на сохранение в памяти в варианте теста с RAM с одночасовой задержкой в условиях введения различных доз леветирацетама и контроля с введением среды (см. фиг. 1). Среднее число ошибок в испытаниях было достоверно меньшим при лечении леветирацетамом в дозе 5 мг/кг/сутки (среднее число ошибок  $\pm$  стандартная ошибка среднего (SEM)=0,75 $\pm$ 0,32) и в дозе 10 мг/кг/сутки (среднее число ошибок  $\pm$  SEM = 0,80  $\pm$  0,27), чем при использовании контроля с введением среды (среднее число ошибок  $\pm$  SEM = 2,00  $\pm$  0,42). Относительно контроля с введением среды леветирацетам значительно улучшает работу памяти в дозах 5 мг/кг/сутки (t(9)=2,18, p=0,057) и 10 мг/кг/сутки (t(9)=2,37, p=0,042).

### Лечение донепезилом

После завершения оценки леветирацетама, новую группу АІ крыс (n=8) подвергали тесту с донепезилом. За 30-40 мин до ежедневного испытания АІ крыс подвергали предварительной обработке путем одновременного введения посредством внутривенной (i.p.) инъекции одного из следующих трех вариантов: 1) контроль среды введения (0,9% физиологический раствор); 2) донепезил (1 мг/кг/сутки); 3) донепезил (2 мг/кг/сутки). Инъекции проводили каждый день. Для уравнивания любого потенциального смещения значений эффект лекарства оценивали с использованием серий возрастающих-убывающих доз, т.е. серии доз вводили вначале в порядке возрастания, а затем повторяли в порядке убывания. Поэтому, для каждой дозы имеется два измерения.

Параметрическую статистику (парные t-критерии) использовали для сравнения результатов теста АІ крыс на сохранение в памяти в варианте теста с RAM с двухчасовой задержкой в условиях введения различных доз донепезила и контроля с введением среды (см. фиг. 2). Среднее число ошибок в испытаниях не было достоверно различным при лечении донепезилом в дозе 1 мг/кг/сутки (среднее число ошибок  $\pm$  стандартная ошибка среднего (SEM)=2,88 $\pm$ 0,46) и в дозе 2 мг/кг/сутки (среднее число ошибок  $\pm$  SEM = 2,81  $\pm$  0,43), чем при использовании контроля с введением среды (среднее число ошибок  $\pm$  SEM = 2,88  $\pm$  0,67). Относительно контроля с введением среды донепезил не приводил к значительному улучшению работы памяти в дозах 1 мг/кг/сутки (t(7)=0, p=1,00) или 2 мг/кг/сутки (t(7)=0,91, p=0,930).

### Сочетание леветирацетама и донепезила

Заявители использовали одних и тех же АІ крыс (n=8) для тестирования улучшающих память эффектов сочетания леветирацетама и донепезила при введении в субтерапевтических дозах. В данном эксперименте субтерапевтические дозы представляют собой 2,5 мг/кг/сутки леветирацетама и 1 мг/кг/сутки донепезила. Как описано выше, если леветирацетам вводят в дозе 2,5 мг/кг/сутки отдельно без донепезила, то это не приводит к значительному улучшению работы памяти у АІ крыс (см. фиг. 1). Если донепе-

зил вводят в дозе 1 мг/кг/сутки отдельно без леветирацетама, то это не приводит к значительному улучшению работы памяти у АІ крыс (см. фиг. 2).

За 30-40 мин до ежедневного испытания АІ крыс подвергали предварительной обработке путем одновременного введения посредством внутрибрюшинной (i.p.) инъекции одного из следующих двух вариантов: 1) контроль с введением среды (0,9% физиологический раствор); 2) донепезил (1 мг/кг/сутки) и леветирацетам (2,5 мг/кг/сутки). Инъекции проводили каждый день. Для уравнивания любого потенциального смещения значений, эффект лекарства оценивали с использованием серий возрастающих-убывающих доз, т.е. серии доз вводили вначале в порядке возрастания, а затем повторяли в порядке убывания. Поэтому для каждой дозы имеется два измерения.

Параметрическую статистику (парные t-критерии) использовали для сравнения результатов теста АІ крыс на сохранение в памяти в варианте теста с RAM с двухчасовой задержкой в условиях введения сочетания леветирацетама и донепезила и контроля с введением среды (см. фиг. 2). Среднее число ошибок в испытаниях было достоверно меньшим при сочетанном введении донепезила (1 мг/кг/сутки) и леветирацетама (2,5 мг/кг/сутки) (среднее число ошибок  $\pm$  стандартная ошибка среднего (SEM) = 1,69  $\pm$  0,53), чем при использовании контроля с введением среды (среднее число ошибок  $\pm$  SEM = 2,88  $\pm$  0,67). Относительно контроля с введением среды сочетание донепезила (1 мг/кг/сутки) и леветирацетама (2,5 мг/кг/сутки) значительно улучшает работу памяти ( $t(7)=2,16$ ,  $p=0,034$ ).

При введении в субтерапевтических дозах, таких как протестированные в данном эксперименте, без другого лекарства ни донепезил, ни леветирацетам не приводили к значительному улучшению работы памяти у крыс АІ (см. фиг. 1 и 2). Однако сочетание донепезила и леветирацетама значительно улучшает работу памяти у АІ крыс. Данные результаты указывают на то, что при совместном введении между донепезилом и леветирацетамом существует супераддитивное или синергическое взаимодействие.

#### Пример 2. Лечение людей леветирацетамом

Проводится внутрigrупповое испытание продолжительностью 8 недель, в котором участвовали 17 субъектов с амнестическим МСІ (аМСІ) и 17 соответствующих по возрасту контрольных субъектов, с лечением низкими дозами леветирацетама. В процессе курса исследования каждый субъект с аМСІ получает как лекарство, так и плацебо по отдельности в течение двух периодов по две недели каждый, с уравновешенным порядком проведения лечения среди различных субъектов с аМСІ (см. фиг. 3). Соответствующие по возрасту контрольные субъекты, проходящие лечение плацебо, служат в качестве дополнительного контроля. После каждого двухнедельного периода лечения лекарством/плацебо от субъектов получают данные когнитивного тестирования и данные fMRI визуализации.

#### Участники и клиническое описание

Для исследования из Alzheimer's Disease Research Center (ADRC) в Johns Hopkins Hospital и других направляющих организаций были набраны 17 праворуких пациентов с аМСІ. Дополнительно, из ADRC и других направляющих организаций были набраны 17 праворуких здоровых добровольцев из числа участников контрольных групп. Все участники прошли по телефону интервью для оценки когнитивного статуса с целью определения, соответствуют ли они критериям включения в исследование (включая критерии для MRI-сканирования). Все участники дополнительно проходят неврологическое, психиатрическое и нейропсихологическое обследование с использованием стандартизированных приборов и методов. Психиатрическое обследование включает проведение структурированного клинического интервью для расстройств оси I согласно DSM-IV и теста по шкале клинической оценки деменции (CDR). Все пациенты с аМСІ обладали показателем CDR, равным 0,5. Диагностика аМСІ основана на критериях, предложенных Petersen et al. (например, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease," Oxford University Press, N.Y. (2003)), которые включают жалобы на память (подтвержденные информантом), нарушенную функцию памяти при тестировании (на 1,5 стандартных отклонения ниже нормы), сохраненная в других отношениях когнитивная деятельность (в пределах 1 стандартного отклонения от нормы), отсутствие снижения функциональных способностей и отсутствие деменции. Окончательный диагноз аМСІ ставится клиническим консенсусом. Критерии исключения включают тяжелые неврологические или психиатрические расстройства, травму головы с потерей сознания, предшествующее злоупотребление или зависимость от наркотиков и общие противопоказания к проведению MRI-обследования (например, водитель ритма сердца, катушка для аневризмы, клаустрофобия). Требуется, чтобы у каждого субъекта с аМСІ был партнер по исследованию (т.е., информант), который может предоставлять информацию о повседневной жизнедеятельности субъекта и обеспечивать надлежащее принятие лекарств (см. фиг. 14А и 14В).

Плановые визиты: исследование состоит из 4 визитов в течение 8 недель (см. фиг. 3). Визит исходного уровня служит для проведения медицинского, неврологического, психиатрического и нейрокогнитивного обследования. Визиты 1 и 2 идентичны визиту исходного уровня, но включают процедуру fMRI. Визит выведения в конце 4-недельного периода выведения, служит для проведения краткого клинического обследования и начала второй фазы с лекарством/плацебо.

Визит исходного уровня: при скрининговом визите получают информированное согласие субъекта (и информанта в случае субъектов с аМСІ). Субъект и информант участвуют в стандартизированном

клиническом интервью, которое используется для определения степени функционального расстройства субъекта в повседневной жизни, основываясь на шкале клинической оценки деменции (CDR). Собирают медицинскую, неврологическую и психиатрическую историю болезни (включая анализ текущих видов лечения лекарствами), а также семейный анамнез деменции. Проводят краткое медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование субъекта (включая показатели жизненно важных функций). Проводят отбор крови для проведения стандартных лабораторных тестов, необходимых для определения того, соответствует ли субъект критериям включения в исследование. Проводят повторную проверку субъекта на наличие противопоказаний к MRI-сканированию с использованием стандартной формы, применяемой в Kirby Imaging Center. Проводят краткий когнитивный тест (описанный ниже в разделе о нейропсихологической оценке). Данные обследования используют для определения того, соответствует ли субъект критериям включения в исследование. Все вышеизложенное оформляется с использованием стандартизированных форм. В том случае, если субъект соответствует критериям включения в исследование, субъекту назначают тестируемое лекарственное средство (лекарство или плацебо, выбранные случайно) и дают инструкции по его приему. Субъекта консультируют о возможных суицидальных мыслях и рекомендуют в таком случае прекратить принятие лекарства и незамедлительно связаться с врачом, участвующим в исследовании.

**Визит 1:** Спустя 2 недели после визита исходного уровня, в конце первого периода приема лекарства/плацебо, повторяют медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование и когнитивный тест. Субъекта также клинически оценивают на наличие суицидальных мыслей. Проводят повторный отбор крови для повторения стандартных тестов и определения того, присутствуют ли какие-либо изменения, связанные с лекарственным лечением; также определяют содержание леветирацетама в крови субъекта. Собирают все лекарственные средства, отпущенные при визите исходного уровня (лекарство или плацебо), и оценивают соблюдение субъектом схемы приема лекарственного средства. В тот же день, либо до, либо сразу после клинического обследования проводят первую процедуру fMRI (с когнитивными тестами). Субъекты прерывают лечение первого периода в ходе данного визита.

**Визит выведения:** В конце периода выведения (4 недели), следующего за визитом 1, субъект проходит краткое клиническое обследование, включающее медицинскую и психиатрическую оценку. Проводят забор крови для измерения уровня леветирацетама в крови (для подтверждения выведения). Субъекту отпускают новое лекарственное средство (лекарство или плацебо, измененное по сравнению с тем, что было отпущено в предыдущий период лечения) для финальной фазы исследования с инструкциями по его приему.

**Визит 2:** Спустя приблизительно 2 недели после визита выведения (то есть, спустя 2 недели после начала второго периода лечения) повторяют медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование и когнитивный тест. Субъекта клинически оценивают на наличие суицидальных мыслей. Проводят повторный отбор крови для повторения стандартных тестов и определения того, присутствуют ли какие-либо изменения, связанные с лекарственным лечением; также определяют содержание леветирацетама в крови субъекта. Собирают все лекарственные средства, отпущенные при визите исходного уровня (лекарство или плацебо), и оценивают соблюдение субъектом схемы приема лекарственного средства. В тот же день, либо до, либо сразу после клинического обследования проводят вторую процедуру fMRI (с когнитивными тестами).

### **Нейропсихологическая оценка**

Все участники проходят нейропсихологическую оценку во время оценки эффективности терапии (визиты 1 и 2), а также при визите исходного уровня. Оценка происходит вне сканнера, и включает тест Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974) и вербальный субтест на парные ассоциации, субтест на логическую память, субтест визуальной репродукции по шкале памяти Векслера нового пересмотра (WMS-R) (Wechsler, 1997) и тест визуальной ретенции Бентона, поскольку данные тесты особенно чувствительны к функции средней височной доли и ранним проблемам с памятью (Marquis et al, 2002 и Masur et al., 1994). Кроме того, субъектов просят пройти тесты на более общие когнитивные функции, такие как тесты для оценки общего ментального статуса, исполнительских функций, внимания и общей способности к наименованию. Все нейропсихологические тесты проводятся обученным научным сотрудником в течение 60-минутного сеанса. Поскольку в данном исследовании в течение 8-недельного периода происходят три нейропсихологических обследования, для минимизации тест-специфичных результатов тренировки используют различные версии нейропсихологических тестов. При необходимости пациентам предоставляются перерывы.

### **Введение лекарств**

Как описано выше, периодом лекарственного лечения являются 2 недели, предшествующие визиту 1 или 2 (с двухнедельным периодом, который предшествует другому визиту и является фазой приема плацебо). Для субъектов, получающих лекарственное лечение, дважды в сутки используют половину таблетки с насечкой леветирацетама (250 мг) для достижения дозы 125 мг/кг, что приблизительно составляет 3,6 мг/кг/сутки (предполагая средний вес человека 70 кг).

Все приготовления лекарства и плацебо проводятся с соотношением 1/1. Аптека рандомизирует пациентов по мере их записи, и хранит список назначений лекарств.

Леветирацетам быстро и почти полностью всасывается после перорального введения, и его биодоступность не изменяется пищей. Период полувыведения из плазмы составляет приблизительно  $7 \pm 1$  часов (предполагается, что у пожилых людей составляет 9-10 ч вследствие пониженной почечной функции). Всасывание быстрое, с пиком содержания в плазме спустя 1 ч после перорального введения. Равновесное содержание может быть достигнуто спустя 2 суток многократного приема два раза в сутки.

Типичная начальная доза леветирацетама при лечении эпилепсии у людей составляет 500 мг дважды в сутки, что приблизительно составляет 14,3 мг/кг/сутки. Затем, дозировку увеличивают до оптимальной эффективности, до 50 мг/кг/сутки включительно. Таким образом, использованная в настоящем эксперименте доза составляет четверть наименьшей дозы, используемой при лечении эпилепсии у людей.

Основываясь на результатах ранее проведенных исследований на животных, в которых показана эффективность низких доз, предполагается применение еще более низких дозировок, например 25-60 мг дважды в сутки. Наибольшие эффективные дозы леветирацетама, использованные в моделях на животных, составляли 5-10 мг/кг (резкое введение). Рассчитанная, как описано выше, эквивалентная доза для человека (HED) для указанной дозы для лечения возрастного когнитивного расстройства у людей, эквивалентна 0,8-1,6 мг/кг/сутки (или 28-56 мг дважды в сутки).

#### **Сбор данных MRI**

Данные визуализации получают посредством способов с высоким разрешением, разработанных Stark laboratory. Данные получают на сканнере Phillips 3 Тесла (Eindhoven, The Netherlands), оборудованном 8-канальной обмоткой головки SENSE (программирование чувствительности), расположенном в F.M. Kirby Research Center for Functional Brain Imaging при Kennedy Krieger Institute (Baltimore, MD). Эхо-планарные изображения высокого разрешения получают с использованием матрицы сбора данных  $64 \times 64$ , времени повтора 1500 мс, эхо-времени 30 мс, угла наклона вектора  $70^\circ$ , фактора SENSE, равного 2, и изотропного разрешения  $1,5 \text{ мм} \times 1,5 \text{ мм} \times 1,5 \text{ м}$  без зазора. Параллельно главной продольной оси гиппокампа получают 19 наклонных срезов, которые двусторонне покрывают всю срединную височную долю. В дополнение к функциональным прогонам, получают структурный снимок MPRAGE всего мозга (параметры: 150 наклонных срезов, изотропное разрешение 1 мм).

#### **Анализ изображений**

Анализ данных проводят с использованием программного обеспечения Analysis for Functional Neuroimages (AFNI, выпуск 2008\_07\_18\_1710). Изображения вначале записываются совместно для введения поправки на движение головы вдоль и поперек снимка. Данные, в которых наблюдается значительное движение (более  $3^\circ$  поворота или 2 мм сдвига в любом направлении относительно предыдущих данных), плюс и минус одно время повтора в течение 1,5 с, исключаются из анализа. Структурные анатомические данные регистрируются в стандартных стереотаксических координатах (Talairach & Tournoux, 1988), и те же параметры применяются впоследствии к функциональным данным. Для моделирования различных типов исследования получают поведенческие векторы.

Метод ROI-LDDMM (диффеоморфное метрическое отображение изучаемой области с большой деформацией), методика многоцелевого наведения, увеличивает возможности fMRI исследований участков мозга у многих субъектов путем фокусировки способности к наведению непосредственно на ROIs (изучаемые области), а не на какой-либо другой области мозга. Сначала, все анатомические и функциональные снимки нормализуют по атласу Талайраха с использованием AFNI. Подобласти срединной височной доли и гиппокампа (двусторонняя энторинальная область коры, околоносовая область коры, парагиппокампальная область коры, СА3/зубчатая область, область СА 1 и опорная структура) сегментируют в трех измерениях на снимках MPRAGE. Маркеры к СА3 области и зубчатой извилине (DG) комбинируют. Затем, анатомически определенные изучаемые области используют для расчета ROI-LDDMM преобразования трехмерного векторного поля для каждого пациента с использованием индивидуального шаблона, основанного на среднем значении всего образца, тестированного в качестве цели. Затем, ROI-LDDMM преобразования для изучаемой области каждого пациента наносят на карты коэффициентов аппроксимации.

Групповые данные анализируют с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с типами исследования и группой в качестве фиксированных факторов, и пациентом в качестве случайного фактора, вложенного внутри группы. Для определения функциональных изучаемых областей для всей F-статистики используют широкий пиковый порог с  $p < 0,05$ , также как и порог пространственной протяженности в 10 вокселей. Данный подход, в отличие от использования прямого попарного контраста, снижает смещение значение при выборе вокселей, поскольку любые отличия среди различных условий позволяют выбирать воксель. Данный порог затем комбинируют с результатами анатомической сегментации для включения только вокселей внутри изучаемых областей. Это служит для исключения вокселей, которые не изменяются с любым из факторов модели, фактически ограничивая анализ вокселями, показывающими любые изменения с условиями теста или группы. Воксели внутри каждой функциональной изучаемой области сжимаются для дальнейшего анализа.

### Когнитивные тесты в процессе fMRI сканирования во время визитов 1 и 2

Активность срединной височной доли субъекта измеряют с помощью функциональной MRI в процессе участия субъекта в тесте принудительного точного выбора из трех альтернатив, где участники рассматривают новые, повторные и схожие ("приманки") стимулы. Для представления стимула и сбора поведенческой информации используются расширения Psychophysics Toolbox в Matlab 7.0 (The MathWorks, Natick, MA). Стимулы представляют собой цветные фотографии обычных объектов. В процессе процедуры получения функциональных изображений каждый участник проходит серию тестов-попыток, причем каждая попытка состоит из смеси трех типов пар изображений: сходные пары, идентичные пары и не связанные противоположности. Данные пары изображений полностью рандомизированы на протяжении всей попытки и представляются по отдельности в виде серии изображений (см. фиг. 6А). Участников инструктируют для принятия решения, являются ли увиденный объект новыми, старым или сходным. Особенно важными являются ответы участников при показе второго из пары сходных объектов ("приманки"; см. фиг. 6В). Правильное определение субъектом стимулов-приманок как "сходных" обеспечивает поведенческое доказательство разделения образов, т.е. разделение схожих впечатлений на отдельные непересекающиеся представления. Тем не менее, неправильная идентификация стимулов-приманок как "старых" или "новых" указывает на неспособность разделения образов. Идентификация стимулов-приманок как "старых" указывает на то, что пациент сфокусирован на сходствах между стимулом-приманкой и показанным ранее парным изображением. Идентификация стимулов-приманок как "новых" указывает на то, что пациент вообще не способен вспомнить показанное ранее парное изображение. Каждая попытка также содержит несколько испытаний исходного уровня, которые используют тест сложного перцептивного различения, который, как известно, обеспечивает нижнюю и более устойчивую оценку активности исходного уровня в срединной височной доле (Stark & Squire, 2001 PNAS; Law et al., 2005).

Исследование измеренного с помощью fMRI уровня активности различных подобластей в срединной височной доле в процессе когнитивного теста показывает, что в процессе выполнения тестов на память пациенты с aMCI обладают гиперактивными областями DG/CA3 и гипоактивной энторинальной областью коры по сравнению с соответствующими по возрасту контрольными субъектами.

Заявители оценили уровень активности в DG/CA3 в процессе принятия памятью успешных решений в контроле и у пациентов с aMCI. Среднюю активность рассчитывают из средней активности, измеренной с помощью fMRI в процессе представления стимулов-приманок, правильно определенных субъектом как "сходных", которую калибруют относительно активности исходного уровня. С фиг. 4А показано, что субъекты с aMCI проявляют гиперактивность DG/CA3 при принятии таких решений ( $p=0,013$ ). Вместе с тем, на фиг. 4В показано, что лечение леветирацетамом снижает гиперактивность DG/CA3 у субъектов с aMCI ( $p=0,037$ ). Уровень активности у субъекта с aMCI, проходившего лекарственное лечение, фактически нормализуется до такой степени, что он статистически неотличим от активности субъектов в контроле, получавших лечение плацебо (для средних значений активности, представленных на фиг. 4А и 4В, см. фиг. 4С).

Уровень активности ЕС в процессе принятия памятью успешных решений достоверно ниже у субъектов с aMCI, получавших лечение плацебо, по сравнению с контролем ( $p=0,003$ , см. фиг. 5А). Вместе с тем, лечение леветирацетамом также нормализует активность ЕС у субъектов с aMCI. Лечение леветирацетамом увеличивает активность ЕС в процессе принятия памятью решений у субъектов с aMCI до такой степени, что она статистически неотличима от активности субъектов в контроле, получавших лечение плацебо (для средних значений активности, представленных на фиг. 5А и 5В, см. фиг. 5С).

Нормализация активности DG/CA3 и ЕС в процессе принятия памятью решений с помощью лечения леветирацетамом отражена в изменении, наблюдаемом по результатам когнитивного теста у субъектов с aMCI. При лечении плацебо пациенты с aMCI выполняют задания хуже, чем субъекты в контроле, реже правильно определяя стимулы-приманки как "сходные" и чаще неправильно определяя их как "старые" ( $p=0,009$ , см. фиг. 7). Вместе с тем, выполнение заданий субъектами с aMCI достоверно улучшается при лечении леветирацетамом (см. фиг. 8). Сочетание большего количества правильных определений "сходных" с меньшим количеством неправильных определений "старых" при лечении лекарством приводит к достоверному улучшению результатов данного теста на память ( $p=0,039$ , см. фиг. 9 для таблицы данных, представленных на фиг. 7 и 8).

Результаты субъектов в контроле с плацебо и субъектов с aMCI с лечением лекарством или плацебо также сравнивали с другими общепринятыми когнитивными тестами, такими как тест Бушке на селективное запоминание - отсроченное припоминание (фиг. 10А и 10В), тест визуальной ретенции Бентона (фиг. 11А и 11В), вербальный тест парных ассоциаций - узнавание (фиг. 12А и 12В) и вербальный тест парных ассоциаций - отсроченное припоминание (фиг. 13А и 13В). Во всех указанных тестах субъекты с aMCI с лечением плацебо выполняли задания хуже субъектов в контроле с лечением плацебо, и лечение леветирацетамом оказалась неспособно улучшить результаты у субъектов с aMCI.

Существует целый ряд возможных причин, почему лечение леветирацетамом не помогло субъектам с aMCI при выполнении указанных когнитивных тестов. Тест принудительного точного выбора из трех альтернатив, проведенный при fMRI исследовании, представляет собой тест, который особенно чувствителен к функции DG/CA3. В указанном качестве, выполнение субъектами данного теста может быть осо-

бенно созвучно с изменениями активности DG/CA3, возникающим в результате лечения леветирацетамом. Кроме того, субъекты с aMCI проходили лечение леветирацетамом лишь в течение двух недель до проведения когнитивных тестов. Предполагается, что длительность лечения более двух недель, например, 16 недель или 8 месяцев, приведет к увеличению эффективности лекарственного лечения. В заключение, сравнительные исследования на животных (см. Пример 1) указывают, что даже меньшая доза была бы более эффективной.

Дозировка для людей, составляющая 125 мг дважды в сутки, эквивалентна дозировке для крыс, составляющей 22,3 мг/кг/день. Как представлено в примере 1 и на фиг. 1, доза 20 мг/кг леветирацетама является слишком высокой для крыс, и неспособна улучшить результаты AI крыс в тесте с радиальным лабиринтом. Эффективные дозы леветирацетама, использованные в моделях на животных, составляют 5-10 мг/кг. Доза для человека (HED), эквивалентная оптимальной дозе для крысы составляет 0,8-1,6 мг/кг/сутки. Такая доза привела бы к введению 28-56 мг дважды в сутки (что существенно ниже, чем 125 мг дважды в сутки, использованные в настоящем исследовании). Таким образом, предполагается, что у субъектов с aMCI будет наблюдаться дополнительная нормализация активности DG/CA3 и EC, а также дополнительное улучшение результатов когнитивных тестов в том случае, если они будут получать лечение более низкими дозами, эквивалентными эффективным дозам для крыс, например 25-60 мг леветирацетама дважды в сутки.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, включающий введение бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и донепезила, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в дозах, которые являются субтерапевтическими по сравнению с дозами, в которых указанные соединения терапевтически эффективны при введении по отдельности.

2. Способ по п.1, при котором указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,001 до 5 мг/кг.

3. Способ по п.2, при котором указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,5 до 5 мг/кг.

4. Способ по п.2, при котором указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,05 до 0,5 мг/кг.

5. Способ по п.1, при котором указанный донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей от 0,1 до 10 мг.

6. Способ по п.1, при котором указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил вводят одновременно.

7. Способ по п.6, при котором указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и указанный донепезил вводят в одной лекарственной форме.

8. Способ по п.1, при котором указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил вводят последовательно.

9. Способ по п.6 или 8, при котором бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и указанный донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в отдельных лекарственных формах.

10. Способ по п.1, при котором указанный донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг или менее чем 0,1 мг.

11. Способ по п.1, при котором указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

12. Способ увеличения терапевтического индекса донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в способе лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включающий введение упомянутому субъекту бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в сочетании с указанным донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом,

при котором увеличение терапевтического индекса указанного донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при введении без бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и

при котором указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или

сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

13. Способ увеличения терапевтического индекса бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в способе лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включающий введение упомянутому субъекту бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в сочетании с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом,

при котором увеличение терапевтического индекса бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при введении без донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и

при котором указанный донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг или менее чем 0,1 мг.

14. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство представляет собой когнитивное расстройство, связанное с возрастом.

15. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с умеренным когнитивным расстройством.

16. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с амнестическим умеренным когнитивным расстройством.

17. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с деменцией.

18. Способ по п.17, при котором деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

19. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с шизофренией.

20. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с боковым амиотрофическим склерозом.

21. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с посттравматическим стрессовым расстройством.

22. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство ассоциировано с когнитивным расстройством, связанным с терапией рака.

23. Применение фармацевтической композиции, предназначенной для осуществления способа лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, содержащей бриварацетам и донепезил или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где композиция содержит бриварацетам и донепезил в дозах, которые являются субтерапевтическими по сравнению с дозами, в которых указанные соединения терапевтически эффективны при введении по отдельности.

24. Применение по п.23, где композиция находится в твердой форме, жидкой форме, в форме суспензии, в виде формы с замедленным высвобождением, в виде формы с отсроченным высвобождением или в виде формы с длительным высвобождением.

25. Применение по п.23, где указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 0,07-350 мг.

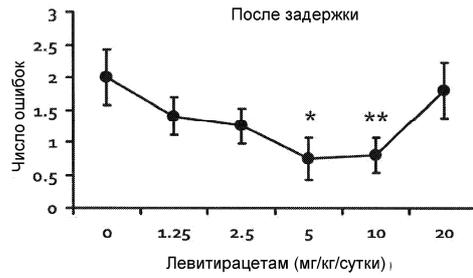
26. Применение по п.25, где указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 50-250 мг.

27. Применение по п.25, где указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 3-50 мг.

28. Применение по п.23, где указанный бриварацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в количестве менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

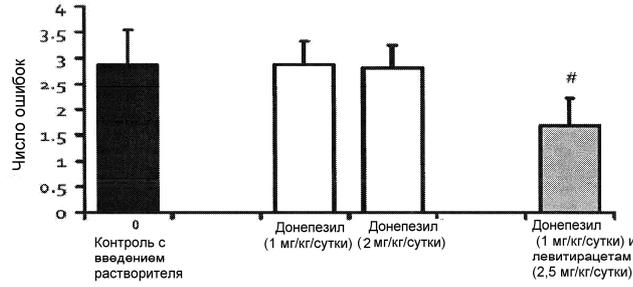
29. Применение по п.23, где указанный донепезил или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем от 0,1 до 10 мг.

30. Применение по п.23, где указанный донепезил или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в количестве менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг или менее чем 0,5 мг.



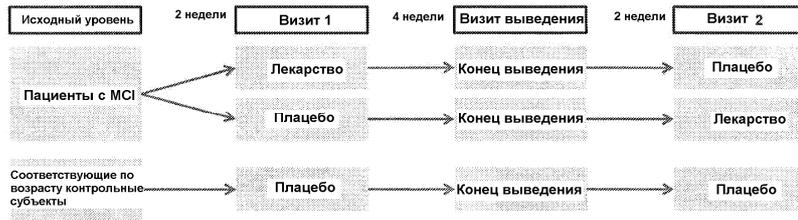
\*  $t(9) = 2.18, p = 0.057$   
 \*\*  $t(9) = 2.37, p = 0.042$

Фиг. 1

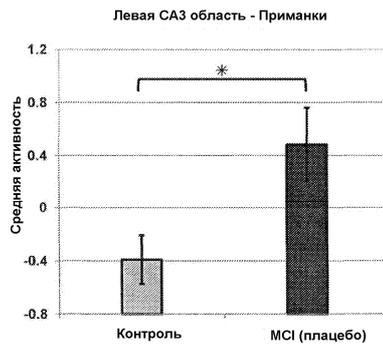


#  $t(7) = 2.16, p = 0.034$

Фиг. 2

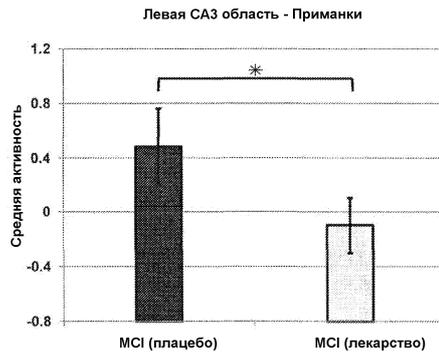


Фиг. 3



\*t-тест с независимыми выборками:  $t = -2.636, p = 0.013$

Фиг. 4А



\*t-тест с парными выборками: 2.276,  $p = 0.037$

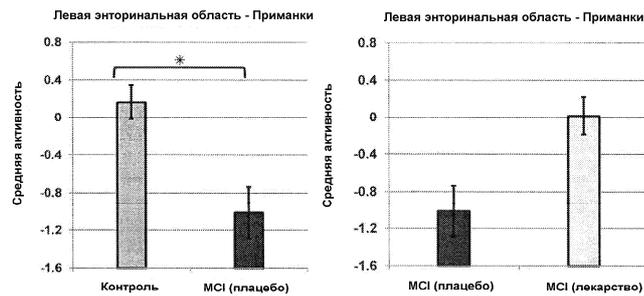
Фиг. 4В

Левая СА3 область - Приманки

| Группа          | Средняя активность | Стандартная ошибка |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| Контроль        | -0.39129           | 0.182628           |
| МСИ (плацебо)   | 0.48440            | 0.277487           |
| МСИ (лекарство) | -0.09653           | 0.205892           |

Фиг. 4С

Активация энторинальной области согласно данным fMRI у субъектов с амнестическим МСИ нормализуется при лекарственном лечении



\*t-тест с независимыми выборками:  $t = 3.278$ ,  $p = 0.003$

\*t-тест с парными выборками: -1.600,  $p = 0.129$

А

В

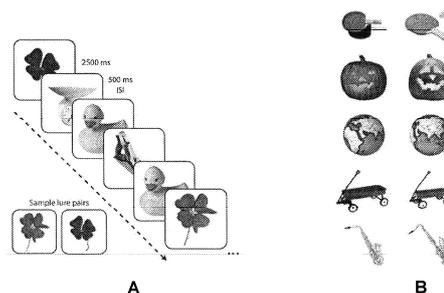
Фиг. 5А, В

Левая энторинальная область - Приманки

| Группа          | Средняя активность | Стандартная ошибка |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| Контроль        | 0.16444            | 0.143864           |
| МСИ (плацебо)   | -1.01273           | 0.329062           |
| МСИ (лекарство) | 0.016291           | 0.411762           |

Фиг. 5С

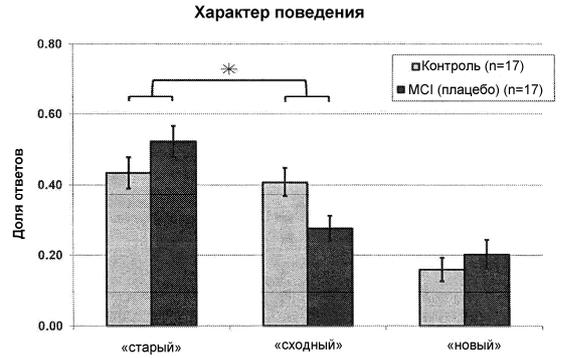
Снижение памяти в тесте, в котором определяется различие образов



А

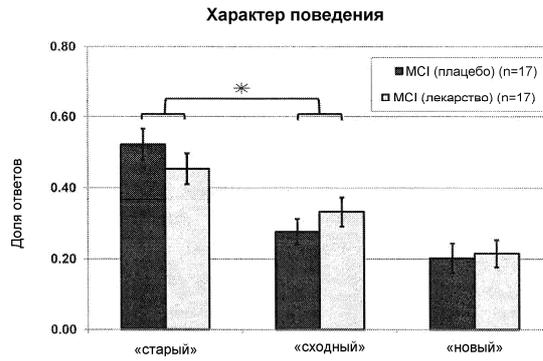
В

Фиг. 6А, В



Контроль относительно MCI (плацебо) по «старый» относительно «сходный»:  $F = 7.687, p = 0.009$

Фиг. 7



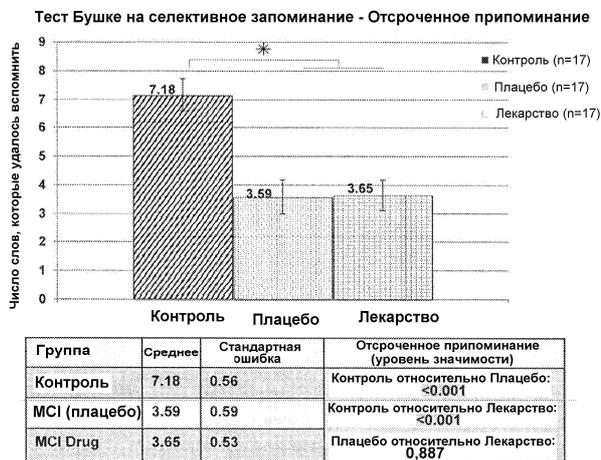
MCI (лекарство) относительно MCI (плацебо) по «старый» относительно «сходный»:  $F = 5.028, p = 0.039$

Фиг. 8

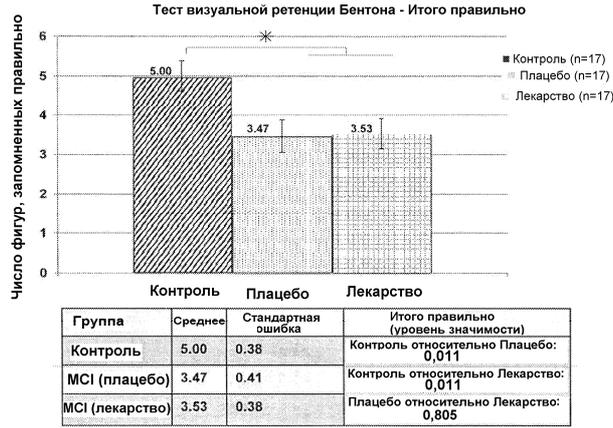
**Характер поведения**

| Контрольные субъекты       | Доля ответов | Стандартная ошибка |
|----------------------------|--------------|--------------------|
| «Старый»                   | 0.433676     | 0.04426            |
| «Сходный»                  | 0.406771     | 0.04135            |
| «Новый»                    | 0.159553     | 0.03312            |
| Субъекты с MCI (плацебо)   | Доля ответов | Стандартная ошибка |
| «Старый»                   | 0.52262      | 0.04871            |
| «Сходный»                  | 0.27549      | 0.03956            |
| «Новый»                    | 0.20188      | 0.04528            |
| Субъекты с MCI (лекарство) | Доля ответов | Стандартная ошибка |
| «Старый»                   | 0.45361      | 0.04825            |
| «Сходный»                  | 0.33144      | 0.04592            |
| «Новый»                    | 0.21494      | 0.04202            |

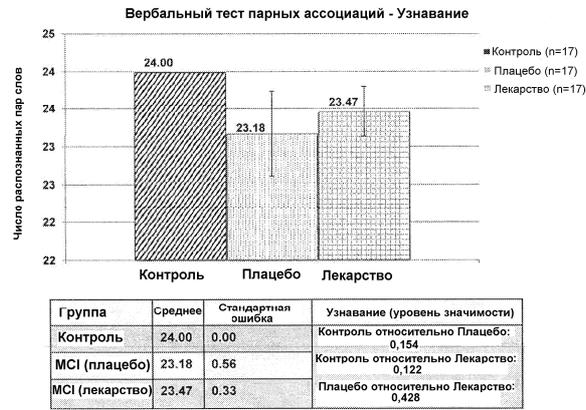
Фиг. 9



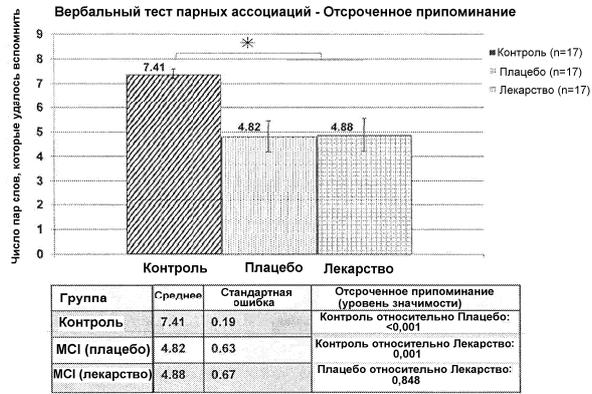
Фиг. 10



Фиг. 11А, В



Фиг. 12А, В



Фиг. 13А, В

**Статус исследования**

|  | Контрольные субъекты | Субъекты с МСІ | Всего субъектов |
|--|----------------------|----------------|-----------------|
| Участвовало в скрининге                          | 26                   | 32             | 58              |
| Ошибки при скрининге                             | 4                    | 9              | 13              |
| Зачислено в исследование                         | 22                   | 23             | 45              |
| Удалены или отказались от участия в исследовании | 5                    | 6              | 11              |
| Всего субъектов, участвовавших в исследовании    | 17                   | 17             | 34              |

Фиг. 14А

## Характеристики участвующих в исследовании

|  | Контрольные<br>субъекты | Субъекты с МСІ | p     |
|--|-------------------------|----------------|-------|
| Количество                                       | 17                      | 17             |       |
| Пол (М/Ж)  | 9/8                     | 6/11           | 0.307 |
| Возраст (лет)                                    | 69.3 (7.0)              | 72.9 (8.9)     | 0.201 |
| Образование (лет)                                | 15.9 (2.6)              | 15.8 (2.9)     | 0.951 |
| Раса<br>(европеоидная/афроамериканцы)            | 17/0                    | 14/3           | 0.074 |
| Испаноговорящий или<br>латиноамериканец (да/нет) | 0/17                    | 1/16           | 0.317 |

Фиг. 14В

