

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392294 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 5/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.11

(54) ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

(31) 63/148,962

(72) Изобретатель:
Гласс Лоуренс Ирвин (US), Кограм
Патрисия (GB)

(32) 2021.02.12

(33) US

(86) PCT/NZ2022/050017

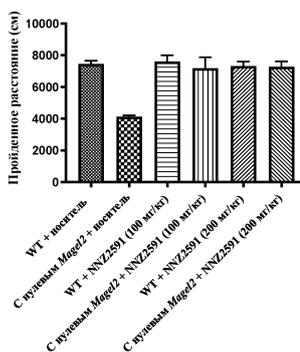
(87) WO 2022/173315 2022.08.18

(74) Представитель:
Абильманова К.С. (KZ)

(71) Заявитель:
НЕЙРЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ЛИМИТЕД (NZ)

(57) Изобретение в целом относится к способам и применениям для лечения синдрома Прадера-Вилли (СПВ) у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства, или для применения при изготовлении лекарственного препарата, как описано в настоящем документе.

Открытое поле: пройденное расстояние



A1

202392294

202392294

A1

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к области фармацевтического лечения синдрома Прадера-Вилли. Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению бициклических соединений при лечении синдрома Прадера-Вилли.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) - это редкое генетическое заболевание, вызванное потерей функции в участке 15q11-q13 на отцовской копии хромосомы 15. Приблизительно 70% случаев вызваны делецией сегмента отцовской копии хромосомы 15 и примерно 25% за счет дубликации материнской копии хромосомы 15 (однородительская дисомия (UPD)). СПВ имеет расчетную частоту встречаемости при рождении от 1:10.000 до 1:30.000 и предполагаемую распространенность примерно от 10.000 до 20.000 живых людей в Соединенных Штатах. СПВ поражает как мужчин, так и женщин, и может поражать людей любой этнической или расовой принадлежности (Bohonyowich et al. 2019).

СПВ характеризуется ранней задержкой физического развития с последующим появлением чрезмерного аппетита (гиперфагия), что часто приводит к ожирению, диабету 2 типа и метаболическому синдрому. Дополнительные характеристики включают множественные эндокринные аномалии, гипотонию, гипогонадизм, нарушения сна, сложный нейроповеденческий фенотип, самоповреждающее поведение, умственную отсталость от легкой до умеренной степени и нарушения обучаемости, а также характерные черты лица (Bohonyowich et al. 2019).

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

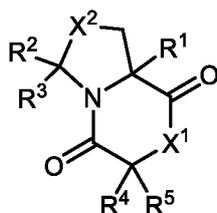
Современные способы лечения синдрома Прадера-Вилли ограничены. Гормон роста человека может улучшить мышечный тонус и уменьшить содержание жировой ткани в организме. Тестостерон можно использовать для лечения мужчин, а эстроген и прогестерон можно использовать для лечения женщин, чтобы снизить риск остеопороза. Апноэ во сне и другие нарушения сна можно лечить, чтобы улучшить поведенческие проблемы. Поведенческая терапия может помочь справиться с поведенческими проблемами. Некоторые лекарственные препараты могут быть предоставлены для медицинского применения. Физиотерапия, логопедия, развивающая терапия могут

помочь улучшить социальные и межличностные навыки. Современные способы лечения СПВ ограничены и на сегодняшний день сосредоточены на лечении эндокринных нарушений с помощью терапии гормоном роста (Bohonowych et al. 2019).

Соответственно, сохраняется потребность в альтернативных и эффективных терапевтических средствах для лечения синдрома Прадера-Вилли и/или симптомов, связанных с синдромом Прадера-Вилли.

Предмет настоящего изобретения частично основан на неожиданном открытии того, что соединения Формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, стереоизомеры или пролекарства могут лечить синдром Прадера-Вилли и/или симптомы, связанные с синдромом Прадера-Вилли.

Соответственно, в первом аспекте изобретения предложен способ лечения синдрома Прадера-Вилли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства:

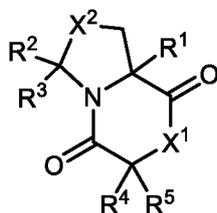


Формула I;

где X¹ выбирают из группы, состоящей из NR', O и S; X² выбирают из группы, состоящей из CH₂, NR', O и S; R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила; где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6; или R² и R³, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6; при условии, что когда R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой

водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород, тогда R^5 не является бензилом; и когда R^1 представляет собой водород, то по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является водородом.

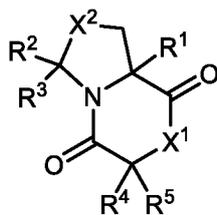
В другом аспекте изобретения предлагается применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства:



Формула I;

где X^1 выбирают из группы, состоящей из NR' , O и S; X^2 выбирают из группы, состоящей из CH_2 , NR' , O и S; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила; где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n представляет собой целое число от 0 до 6; или R^2 и R^3 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n представляет собой целое число от 0 до 6; при условии, что когда R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород, тогда R^5 не является бензилом; и когда R^1 представляет собой водород, то по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является водородом; при изготовлении лекарственного препарата для лечения синдрома Прадера-Вилли.

В еще одном аспекте изобретения предлагается соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство:



Формула I;

где X^1 выбирают из группы, состоящей из NR' , O и S; X^2 выбирают из группы, состоящей из CH_2 , NR' , O и S; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила; где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n представляет собой целое число от 0 до 6; или R^2 и R^3 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n представляет собой целое число от 0 до 6; при условии, что когда R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород, тогда R^5 не является бензилом; и когда R^1 представляет собой водород, то по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является водородом; для применения при лечении синдрома Прадера-Вилли.

Следует понимать, что другие аспекты, варианты осуществления и примеры соединений, фармацевтических композиций, способов или применений дополнительно описаны в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Хотя следует понимать, что могут быть использованы различные варианты осуществления данного изобретения, далее описывается ряд примеров изобретения со ссылкой на следующие фигуры:

На Фиг. 1 показана химическая структура cG-2-AllylP (также известного как "NNZ2591").

На Фиг. 2 показан график результатов исследования в открытом поле эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на гипоактивность (пройденное расстояние) по сравнению с мышами дикого типа.

На Фиг. 3 показан график результатов исследования в открытом поле эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на гипоактивность (время, проведенное в активном состоянии) по сравнению с мышами дикого типа.

На Фиг. 4 представлен график результатов исследований эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на повседневную жизнь (строительство гнезда) по сравнению с мышами дикого типа.

На Фиг. 5 показан график результатов исследований эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на социальные предпочтения по сравнению с мышами дикого типа.

На Фиг. 6 представлен график результатов исследований эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на социальное взаимодействие по сравнению с мышами дикого типа.

На Фиг. 7 показан график результатов исследований эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на когнитивные функции (распознавание нового объекта) по сравнению с мышами дикого типа.

На Фиг. 8 представлены графики результатов исследований эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на тревожность (приподнятый крестообразный лабиринт: время, проведенное в открытых рукавах) по сравнению с мышами дикого типа.

На Фиг. 9 представлен график результатов исследований эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на массу жировой ткани по сравнению с мышами дикого типа.

На Фиг. 10 представлен график результатов исследований эффектов сG-2-AllylP или носителя у мышей с нулевым *Magel2* на уровни циркулирующего ИФР-1 по сравнению с мышами дикого типа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Общие определения

Если специально не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, следует понимать в том же значении, которое обычно

понимается специалистом в данной области техники (например, химия, биохимия, медицинская химия, микробиология и т.п.).

Используемый здесь термин "и/или", например, "X и/или Y", следует понимать как означающий либо "X и Y", либо "X или Y", и его следует рассматривать как явную поддержку обоих значений или для любого значения, например, A и/или B включает варианты i) A, ii) B или iii) A и B.

Используемый здесь термин "приблизительно", если не указано иное, относится к +/- 20%, обычно +/- 10%, обычно +/- 5% от указанного значения.

Используемые здесь артикли "a", "an" и "the" включают аспекты как в единственном, так и во множественном числе, если в контексте явно не указано иное.

Следует понимать, что некоторые признаки, которые для ясности описаны здесь в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть обеспечены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены по отдельности или в любой подкомбинации.

В настоящем описании различные аспекты и компоненты изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Формат диапазона включен для удобства и не должен толковаться как жесткое ограничение объема изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона, если не указано иное. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 5, должно рассматриваться как имеющее конкретно раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 5, от 3 до 5 и т. д., а также отдельные и частичные числа в указанном диапазоне, например, 1, 2, 3, 4, 5, 5,5 и 6, если только целые числа не требуются или неявны из контекста. Это применимо независимо от широты раскрытого диапазона. Если требуются конкретные значения, они будут указаны в описании.

Во всем этом описании слово "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", будут пониматься как подразумевающие включение указанного элемента, целого числа или шага, или группы элементов, целых чисел или шагов, но не исключение любого другого элемента, целого числа или шага, или группы элементов, целых чисел или шагов.

Фраза "состоящий из" означает перечисленные элементы и никакие другие.

Фраза "состоящий в основном из" означает перечисленные элементы и их эквиваленты.

Совершенно понятно, что, хотя здесь упоминается ряд публикаций предшествующего уровня техники, эта ссылка не является признанием того, что какой-либо из этих документов является частью общеизвестных сведений в данной области техники в Соединенных Штатах, Австралии или в любой другой стране.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, имеет преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения.

Используемый здесь термин "субъект" относится к любому организму, восприимчивому к заболеванию или состоянию. Например, субъектом может быть млекопитающее, примат, домашний скот (например, овца, корова, лошадь, свинья), животное-компаньон (например, собака, кошка) или лабораторное животное (например, мышь, кролик, крыса, морская свинка, хомяк). В одном варианте осуществления изобретения субъектом является млекопитающее. В одном примере субъектом является человек. В одном варианте осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой синдром Прадера-Вилли.

Используемый здесь термин "лечение" включает в себя улучшение, облегчение, снижение или устранение одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным расстройством или состоянием. В одном варианте осуществления изобретения расстройство или состояние представляет собой синдром Прадера-Вилли. Например, используемая в данном описании фраза "лечение синдрома Прадера-Вилли" включает улучшение, облегчение, снижение или устранение одного или нескольких симптомов, связанных с синдромом Прадера-Вилли.

Используемый здесь термин "предупреждение" включает профилактику конкретного расстройства или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным расстройством или состоянием. В одном варианте осуществления изобретения один или несколько симптомов представляют собой один или несколько симптомов, связанных с синдромом Прадера-Вилли. Например, используемая в настоящем описании фраза "предупреждение синдрома Прадера-Вилли"

относится к предупреждению появления или продолжительности одного или нескольких симптомов, связанных с синдромом Прадера-Вилли. В некоторых вариантах осуществления изобретения фраза "предупреждение синдрома Прадера-Вилли" относится к замедлению или остановке прогрессирувания одного или нескольких симптомов синдрома Прадера-Вилли. Предупреждение может быть абсолютным (таким, что отсутствует проявление определенного симптома) или может быть эффективным только у некоторых людей, в определенной степени или в течение ограниченного периода времени.

Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы I и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, стереоизомерам и пролекарствам.

Соли могут быть получены в случае вариантов осуществления соединения Формулы I, которые содержат подходящую кислотную или основную группу. Подходящие соли соединения Формулы I включают соли, образованные с органическими или неорганическими кислотами или основаниями.

Используемая здесь фраза "фармацевтически приемлемая соль" или аналогичный термин относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям. Следует понимать, что любая ссылка на "соль" в данном описании может включать "фармацевтически приемлемые соли". Примеры кислотно-аддитивных солей включают, но не ограничиваются ими, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкурокат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли. Примеры основно-аддитивных солей включают, но не ограничиваются ими, соли аммония, соли щелочных металлов, например, соли калия и натрия, соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция и магния, и соли органических оснований, например, дициклогексиламин, N-метил-D-глюкомин, морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три-низший алкиламин, например, этил-, трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламин или моно-, ди- или тригидрокси-низший алкиламин, например, моно-, ди- или триэтаноламин. Фармацевтически приемлемая соль может содержать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того,

фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. Примеры, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, могут иметь несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов. Также следует понимать, что фармацевтически неприемлемые соли также подпадают под объем настоящего изобретения, поскольку они могут быть полезны в качестве промежуточных продуктов при получении фармацевтически приемлемых солей или могут быть полезны при хранении или транспортировке.

Специалистам в области органической и/или медицинской химии понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они реагируют или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Эти комплексы известны как "сольваты". Например, комплекс с водой известен как "гидрат". Используемая здесь фраза "фармацевтически приемлемый сольват" или "сольват" относится к ассоциации одной или нескольких молекул растворителя и соединения по настоящему изобретению. Примеры растворителей, которые образуют фармацевтически приемлемые сольваты, включают, но не ограничиваются ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, ДМСО, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает сольватированные формы, включая гидраты, соединений Формулы I и их солей.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать хиральные (асимметричные) центры или молекула в целом может быть хиральной. Отдельные стереоизомеры (энантиомеры и диастереоизомеры) и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Используемый здесь термин "стереоизомер" относится к соединениям, имеющим одинаковую молекулярную формулу и последовательность связанных атомов (т.е. связность атомов), но отличающимся трехмерной ориентацией их атомов в пространстве. Используемый в данном описании термин "энантиомеры" относится к двум соединениям, которые являются стереоизомерами в том смысле, что они являются не накладываемыми друг на друга зеркальными отображениями. Соответствующие стереоцентры могут быть обозначены (R)- или (S)-конфигурацией.

Специалистам в области органической и/или медицинской химии понятно, что соединения Формулы I и их соли могут присутствовать в аморфной форме или в

кристаллической форме. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все формы и полиморфы соединений Формулы I и их солей.

Используемый здесь термин "защитная группа" имеет значение, обычно связанное с ним в органическом синтезе/медицинской химии, т.е. химическая группа, которая селективно блокирует один или несколько реакционноспособных участков в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть проведена селективно на другом незащищенном реакционноспособном участке, и таким образом, чтобы группу можно было легко удалить после завершения селективной реакции.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, соединение Формулы I или любую его соль, сольват или стереоизомер следует вводить в терапевтически эффективном количестве. Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном описании, относится к соединению, вводимому в количестве, достаточном для облегчения или предупреждения до некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или состояния, или любое другое желаемое изменение биологической системы. В одном варианте осуществления изобретения термин "терапевтически эффективное количество" относится к соединению Формулы I или любой его соли, вводимому в количестве, достаточном для лечения и/или предупреждения одного или нескольких симптомов, связанных с синдромом Прадера-Вилли, чтобы обеспечить терапевтический эффект.

Неявные атомы водорода (такие как атомы водорода, присутствующие в пиррольном кольце и т.п.) опущены в формулах для ясности, но специалисту в данной области техники будет понятно, что они присутствуют.

Используемый здесь термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый здесь термин "алкил" охватывает углеводородные группы как с прямой (т.е. линейной), так и с разветвленной цепью. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метильные, этильные, н-пропильные, изопропиловые, н-бутильные, трет-бутильные, изобутильные, втор-бутильные, пентильные и гексильные группы. В одном примере алкильная группа имеет от одного до шести атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкил).

Используемый здесь термин "галогеналкил" относится к "алкильной" группе, замещенной одной или несколькими "галогенными" группами в соответствии с любыми их примерами, как отдельно описано выше или здесь.

Используемый здесь термин "алкенил" относится к ненасыщенным углеводородным группам как с прямой, так и с разветвленной цепью, по меньшей мере, с одной двойной углерод-углеродной связью. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенильные, пропенильные, бутенильные, пентенильные и гексенильные группы. В одном примере алкенильная группа имеет от двух до шести атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкенил).

Используемый здесь термин "галогеналкенил" относится к "алкенильной" группе, замещенной одной или несколькими "галогенными" группами в соответствии с любыми их примерами, как отдельно описано выше или здесь.

Используемый здесь термин "алкинил" относится к ненасыщенным углеводородным группам как с прямой, так и с разветвленной цепью, по меньшей мере, с одной тройной углерод-углеродной связью. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинильные, пропинильные, бутинильные, пентинильные и гексинильные группы. В одном примере алкинильная группа имеет от двух до шести атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкинил).

Используемый здесь термин "карбоциклил", "карбоцикл", "карбоциклический" или подобный термин, относится к ароматической или неароматической циклической группе атомов углерода. Карбоциклильная группа может быть, например, моноциклической или полициклической (т.е. бициклической, трициклической). Полициклическая карбоциклильная группа может содержать конденсированные кольца. В одном примере карбоциклильная группа имеет от трех до десяти атомов углерода (т.е. C₃₋₁₀ карбоциклил). В одном примере карбоциклильная группа имеет от трех до семи атомов углерода (т.е. C₃₋₇ карбоциклил). Примеры моноциклических неароматических карбоциклильных групп включают циклопропильные, циклобутильные, циклопентильные, циклопентенильные, циклогексильные, циклогексенильные, циклогептильные и циклооктильные группы. Примеры моноциклических насыщенных карбоциклильных групп включают циклопропильные, циклобутильные, циклопентильные, циклогексильные, циклогептильные и циклооктильные группы. Ароматические карбоциклильные группы включают фенил и нафталенил.

Используемый здесь термин "гетероциклил" относится к ароматической или неароматической циклической группе, которая является аналогичной карбоциклической группе, но в которой от одного до трех атомов углерода заменены одним или несколькими гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы. Гетероциклильная группа может быть, например, моноциклической или

полициклической (например, бициклической). Полициклический гетероцикл может, например, содержать конденсированные кольца. В бициклической гетероциклической группе может быть один или несколько гетероатомов в каждом кольце или гетероатомов только в одном из колец. Гетероатом может представлять собой N, O или S. Гетероциклические группы, содержащие подходящий атом азота, включают соответствующие N-оксиды. В одном примере гетероциклическая группа имеет от трех до десяти атомов (т.е. 3-10-членный гетероцикл). В другом примере гетероциклическая группа имеет от трех до семи атомов (т.е. 3-7-членный гетероцикл). Примеры моноциклических неароматических гетероциклических групп включают азиридины, азетидины, пирролидины, имидазолидины, пиразолидины, пиперидины, пиперазины, тетрагидрофураны, тетрагидропираны, морфолины, тиоморфолины и азепаны. Примеры бициклических гетероциклических групп, в которых одно из колец не является ароматическим, включают дигидробензофураны, инданы, индолины, изоиндолины, тетрагидроизохинолины, тетрагидрохинолины и бензоазепаны. Примеры моноциклических ароматических гетероциклических групп (также называемых моноциклическими гетероарильными группами) включают фураны, тиенылы, пирролы, оксазолины, тиазолины, имидазолины, оксадиазолины, тиадиазолины, пиридины, триазолины, триазины, пиридазы, изотиазолины, изоксазолины, пиразины, пиразолины и пиримидины. Примеры бициклических ароматических гетероциклических групп (также называемых бициклическими гетероарильными группами) включают хиноксалины, хиназолины, пиридопиразины, бензоксазолины, бензотиофены, бензимидазолины, нафтиридины, хинолины, бензофураны, индолины, бензотиазолины, оксазолины[4,5-b]пиридины, пиридопиримидины, изохинолины и бензогидроксазолы.

Используемый здесь термин "насыщенный" относится к группе, в которой все доступные валентные связи атомов основной цепи присоединены к другим атомам. Типичные примеры насыщенных групп включают, но не ограничиваются ими, бутилы, циклогексилы, пиперидины и т.п.

Используемый здесь термин "замещенный" относится к группе, в которой один или несколько атомов водорода или других атомов удалены от углерода или подходящего гетероатома и заменены дополнительной группой (т.е. заместителем).

Используемый здесь термин "незамещенный" относится к группе, которая не имеет каких-либо дополнительных групп, присоединенных к ней или замещенных таким образом.

Все документы, цитируемые или упоминаемые в настоящем описании, и все документы, цитируемые или упоминаемые в цитируемых в настоящем описании документах, вместе с любыми инструкциями производителя, описаниями, спецификациями продуктов и описаниями продуктов для любых продуктов, упомянутых в настоящем описании, или в любом документе, включенном в настоящее описание посредством ссылки, настоящим включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Синдром Прадера-Вилли

Наиболее распространенной эндокринопатией является дефицит гормона роста (ДГР), который встречается у 40-100% пациентов. Нарушение регуляции оси ГР-ИФР-1 считается универсальным при СПВ (Heksch et al. 2017) и практически 100% СПВ имеют субнормальные уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке. Точная этиология ДГР и нарушения оси ГР-ИФР-1 еще полностью не изучена. Степень нарушения регуляции ГР-ИФР-1 в определенной мере зависит от лежащей в основе генетической причины, но показывает значительную изменчивость внутри группы. Рекомбинантный гормон роста человека (рчГР) одобрен для лечения ДГР и часто назначается вскоре после постановки диагноза, независимо от того, являются ли уровни гормона роста (ГР) субнормальными. Среди пациентов с СПВ, получавших рчГР, уровни ИФР-1 в периферическом кровотоке, как правило, намного выше, чем у детей без СПВ, получающих лечение по поводу первичного ДГР. Bakker et al. (2015) обнаружили, что сывороточный ИФР-связывающий белок-3 (ИФРСБЗ) и кислотолабильная субъединица (ALS) также были повышены, что позволяет предположить, что значительное количество ИФР-1 секвестрируется в комплекс ИФР-1/ALS/ИФРСБЗ. Степень, в которой СПВ влияет на эндогенную экспрессию ИФР-1 и/или биодоступность в головном мозге, неясна. Также сообщалось о хроническом нейровоспалении при СПВ (Kreffft et al. 2020). Также были обнаружены значительно повышенные уровни интерлейкина (ИЛ)-1 β и ИЛ-13 и значимые положительные корреляции между уровнями ИЛ-1 β и стандартизированным показателем психопатологического поведения. При транскриптомном анализе посмертных тканей гены микроглии, связанные с воспалением, активировались, в то время как гены, связанные с синаптической пластичностью и нейрогенезом, подавлялись (Vochukova et al. 2018).

СПВ связан с комплексом симптомов, которые в значительной степени негативно влияют на качество жизни страдающих людей и их семей. Начальное клиническое

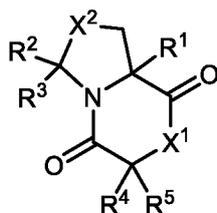
течение СПВ характеризуется гипотонией у младенцев с уменьшением подвижности, вялостью, трудностями при кормлении и задержкой развития. Определяющей чертой СПВ является изменение аппетита с течением времени с появлением гиперфагии (неумолимого, патологически чрезмерного аппетита) через некоторое время после раннего детства. В то время как младенцы с СПВ не проявляют нормальных признаков голода и часто нуждаются в кормлении через назогастральный зонд или другие вспомогательные средства, у маленьких детей кормление улучшается и впоследствии прогрессирует до гиперфагии в детстве. Подростки и взрослые с СПВ будут страдать патологическим ожирением, если не будет осуществляться строгий контроль за окружающими условиями, ограничивающий потребление пищи. Дополнительные патологии, связанные с СПВ, включают дефицит гормона роста, гипогонадотропный гипогонадизм, нарушения сна, снижение болевой чувствительности, плохое состояние костей, снижение моторики желудочно-кишечного тракта и сколиоз. Такие аспекты, как центральная надпочечниковая недостаточность, судороги, гипотиреоз и гипогликемия, встречаются с большей частотой, чем у здоровых людей, но не у всех пациентов (Bohonowych et al. 2019).

В дополнение к соматическим симптомам у всех людей с СПВ в той или иной степени присутствуют задержка умственного развития (ЗУР) и нейропсихиатрические проблемы. Люди с СПВ обычно демонстрируют характерный поведенческий фенотип, который включает когнитивную ригидность, повышенную тревожность, сильные вспышки гнева, обсессивно-компульсивное поведение и самоповреждающее поведение. Подростки и взрослые подвержены риску психических заболеваний, а аутистическая симптоматика является обычным явлением, особенно у лиц с СПВ, вызванным однородительской дисомией (UPD). Поведение, вызванное гиперфагией, включает поиск пищи, накопление или добывание пищи, употребление в пищу неподходящих продуктов, кражу еды или денег для покупки еды, а также сильный психологический стресс и поведенческие нарушения, связанные с отказом от еды. Поведенческие проблемы и неспособность контролировать потребление пищи представляют собой основные препятствия для самостоятельной жизни людей с СПВ, и эти проблемы в значительной степени ограничивают возможности участия в жизни общества, трудоустройства, самостоятельной жизни и социальной деятельности (Bohonowych et al. 2019).

Способы лечения

Настоящее изобретение направлено на предоставление соединений, полезных при лечении синдрома Прадера-Вилли.

В одном аспекте изобретения предлагается способ лечения синдрома Прадера-Вилли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства:



Формула I;

в котором:

X¹ выбирают из группы, состоящей из NR', O и S;

X² выбирают из группы, состоящей из CH₂, NR', O и S;

R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из -H, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R² и R³, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного аспекта предусмотрено условие, что когда R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой водород, R³ представляет собой водород и R⁴ представляет собой водород, тогда R⁵ не является

бензилом; и когда R^1 представляет собой водород, то по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является водородом.

В одном варианте осуществления изобретения способ лечения обеспечивает лечение одного или нескольких симптомов, связанных с аномалией хромосомы 15. В одном примере способ лечения обеспечивает лечение одного или нескольких симптомов, связанных с синдромом Прадера-Вилли.

Многочисленные симптомы связаны с синдромом Прадера-Вилли. Примеры соматических симптомов включают, но не ограничиваются ими, раннюю задержку развития, чрезмерный аппетит (гиперфагия), ожирение, диабет 2 типа, метаболический синдром, множественные эндокринные нарушения, гипотонию, гипогонадизм, нарушения сна, апноэ во сне, нарушения речи, снижение болевой чувствительности, плохое состояние костей, косоглазие, депигментацию, снижение моторики желудочно-кишечного тракта, сколиоз, надпочечниковую недостаточность, судороги, гипотиреоз, гипогликемию, гипогонадотропный гипогонадизм и характерные черты лица.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения предлагается способ лечения симптома или патологического состояния, связанного с синдромом Прадера-Вилли, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства, как описано в настоящем документе, в котором симптом выбирают из группы, состоящей из ранней задержки развития, чрезмерного аппетита (гиперфагия), ожирения, диабета 2 типа, метаболического синдрома, множественных эндокринных нарушений, гипотонии, гипогонадизма, нарушений сна, апноэ во сне, нарушений речи, снижения болевой чувствительности, плохого состояния костей, косоглазия, депигментации, снижения моторики желудочно-кишечного тракта, сколиоза, надпочечниковой недостаточности, судорог, гипотиреоза, гипогликемии, гипогонадотропного гипогонадизма и характерных черт лица. В одном примере симптомом, связанным с синдромом Прадера-Вилли, является гиперфагия. В одном примере симптомом, связанным с синдромом Прадера-Вилли, является ожирение. В одном примере патологическим состоянием, связанным с синдромом Прадера-Вилли, является повышенный уровень инсулина в крови. В одном примере симптомом, связанным с синдромом Прадера-Вилли, является гиперфагия.

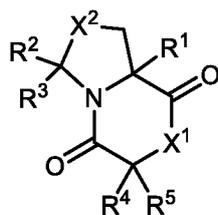
В дополнение к соматическим симптомам в качестве симптомов синдрома Прадера-Вилли могут проявляться задержка умственного развития и нейропсихиатрические проблемы. В некоторых вариантах осуществления изобретения

задержку умственного развития и/или нейропсихиатрические симптомы выбирают из группы, состоящей из умственной отсталости от легкой до умеренной степени и нарушений обучаемости, когнитивного нарушения, нейроповеденческих расстройств, задержки умственного развития, когнитивной ригидности, повышенной тревожности, сильных вспышек гнева, обсессивно-компульсивного поведения и самоповреждающего поведения. Подростки и взрослые подвержены риску психических заболеваний и аутистической симптоматики.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения предлагается способ лечения симптома, связанного с синдромом Прадера-Вилли, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства, как описано в настоящем документе, в котором симптом выбирают из группы, состоящей из умственной отсталости от легкой до умеренной степени и нарушений обучаемости, когнитивного нарушения, нейроповеденческих расстройств, задержки умственного развития, когнитивной ригидности, повышенной тревожности, сильных вспышек гнева, обсессивно-компульсивного поведения, самоповреждающего поведения, психического заболевания и аутизма.

Наиболее распространенной эндокринопатией является дефицит гормона роста (ДГР), что приводит к дефициту ИФР-1. В одном примере симптомом, связанным с синдромом Прадера-Вилли, является дефицит ИФР-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагается способ лечения симптома, связанного с синдромом Прадера-Вилли, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства, как описано в настоящем документе, в котором симптомом является дефицит ИФР-1.

В еще одном аспекте предлагается применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства:



Формула I;

в котором:

X¹ выбирают из группы, состоящей из NR', O и S;

X² выбирают из группы, состоящей из CH₂, NR', O и S;

R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из -H, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

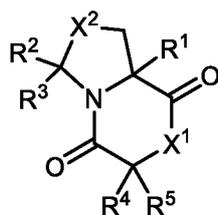
или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R² и R³, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

при изготовлении лекарственного препарата для лечения синдрома Прадера-Вилли.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного аспекта предусмотрено условие, что когда R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой водород, R³ представляет собой водород и R⁴ представляет собой водород, тогда R⁵ не является бензилом; и когда R¹ представляет собой водород, то по меньшей мере один из R² и R³ не является водородом.

В еще одном аспекте предлагается соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство:



Формула I;

в котором:

X¹ выбирают из группы, состоящей из NR', O и S;

X² выбирают из группы, состоящей из CH₂, NR', O и S;

R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из -H, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

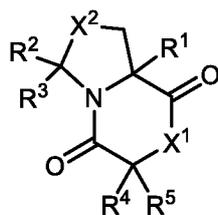
или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R² и R³, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

для применения при лечении синдрома Прадера-Вилли.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного аспекта предусмотрено условие, что когда R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой водород, R³ представляет собой водород и R⁴ представляет собой водород, тогда R⁵ не является бенzilом; и когда R¹ представляет собой водород, то по меньшей мере один из R² и R³ не является водородом.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта для лечения синдрома Прадера-Вилли у субъекта, включающее введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства:



Формула I;

в котором:

X^1 выбирают из группы, состоящей из NR' , O и S;

X^2 выбирают из группы, состоящей из CH_2 , NR' , O и S;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R^2 и R^3 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n представляет собой целое число от 0 до 6.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного аспекта предусмотрено условие, что когда R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород, тогда R^5 не является бензилом; и когда R^1 представляет собой водород, то по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является водородом.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, $-CH_3$ и $-CH_2CH_2CH_2$.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором R^2 выбирают из группы, состоящей из водорода и $-CH_3$.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода и $-CH_3$.

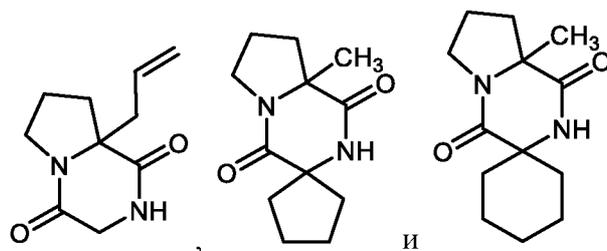
Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором X^1 представляет собой NH.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором X^2 выбирают из группы, состоящей из CH_2 и S.

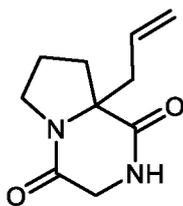
Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором каждый из R^4 и R^5 представляет собой водород или взятые вместе выбирают из группы, состоящей из $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$ и $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$.

Следует понимать, что любой один или несколько из вышеупомянутых аспектов, вариантов осуществления и/или примеров изобретения могут быть объединены друг с другом для обеспечения любого одного или нескольких дополнительных аспектов, вариантов осуществления и/или примеров. Например, в приведенной выше Формуле I: R^1 представляет собой алкил или алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; каждый из R^4 и R^5 представляет собой водород или взятые вместе они представляют собой C_{3-10} карбоцикл; X^1 представляет собой NH; X^2 представляет собой CH_2 ; где каждый алкил, алкенил и C_{3-10} карбоцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, галогеналкила, алкенила и галогеналкенила; и где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила и алкенила. В другом примере R^1 представляет собой C_{1-6} алкил (например, $-CH_3$) или C_{2-6} алкенил (например, $-CH_2-CH=CH_2$). В другом примере R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой моноциклический насыщенный C_{3-10} карбоцикл, который может быть замещен или незамещен, как определено выше, или в данном документе. Незамещенный или замещенный моноциклический насыщенный C_{3-10} карбоцикл может представлять собой незамещенную или замещенную цикlopентильную или циклогексильную группу. В другом примере C_{3-10} карбоцикл замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, алкила, галогеналкила, алкенила и галогеналкенила.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из:



Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего вариантов осуществления изобретения, в котором соединение Формулы 1 представляет собой:



Формула 2.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором лечение включает в себя предупреждение или снижение вероятности или тяжести одного или нескольких симптомов синдрома Прадера-Вилли.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором синдром Прадера-Вилли оценивают с помощью одного или нескольких клинических тестов, выбранных из группы, состоящей из генетического тестирования, ИФР-1 в сыворотке, общего ИФР-1, свободного ИФР-1, связанного (с ИФРСБ) ИФР-1, ИФР-1 в спинномозговой жидкости (СМЖ), общего ИФР-1, свободного ИФР-1, ИФРСБ в сыворотке, ИФРСБ-1, -2, -3, -4, -5, -6 в сыворотке, ИФРСБ в СМЖ, ИФРСБ-1, -2, -3, -4, -5, -6 в СМЖ, глюкозе крови, липидах крови (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды), гомеостатической модели для оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR), индекса массы тела (ИМТ) и оценки содержания жировой ткани в организме (BFA).

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором тяжесть симптома оценивают с использованием одного или нескольких клинических тестов, выбранных из группы, состоящей из Hyperphagia Questionnaire for Clinical Trials (HQ-CT) (Опросник по гиперфагии для клинических испытаний), Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) (Шкала оценки общего клинического впечатления о тяжести), Clinical Global Impression of Change (CGI-I) (Шкала оценки общего клинического впечатления об изменении), Caregiver Global Impression of Change (CaGI-I) (Шкала оценки общего впечатления об

изменении со стороны лица, осуществляющего уход), Aberrant Behavior Checklist (ABC) and ABC Subscales (Опросник и дополнительные шкалы для оценки аберрантного поведения), Social Responsiveness Scale, the Repetitive Behavior Scale – Revised (RBS-R) (Шкала для оценки социальной отзывчивости, шкала для оценки повторяющегося поведения - пересмотренная), PWS Anxiety and Distress Questionnaire (PADQ) (Опросник для оценки тревожности и стресса при СПВ), Intestinal microbiota composition (16S or other sequencing method) (Состав микробиоты кишечника (16S или другой метод секвенирования), Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) (Шкала оценки обсессивно-компульсивных расстройств у детей Йеля-Брауна) и Montefiore Einstein Rigidity Scale-Revised-PWS (MERS-R-PWS) (Пересмотренная шкала оценки ригидности Монтефиоре-Эйнштейна-СПВ).

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором симптом, связанный с синдромом Прадера-Вилли, выбирают из группы, состоящей из ранней задержки развития, чрезмерного аппетита (гиперфагия), ожирения, диабета 2 типа, метаболического синдрома, множественных эндокринных нарушений, гипотонии, гипогонадизма, нарушений сна, апноэ во сне, нарушений речи, снижения болевой чувствительности, плохого состояния костей, косоглазия, депигментации, снижения моторики желудочно-кишечного тракта, сколиоза, надпочечниковой недостаточности, судорог, гипотиреоза, гипогликемии, гипогонадотропного гипогонадизма, характерных черт лица, умственной отсталости от легкой до умеренной степени и нарушений обучаемости, когнитивного нарушения, нейроповеденческих расстройств, задержки умственного развития, когнитивной ригидности, повышенной тревожности, сильных вспышек гнева, обсессивно-компульсивного поведения, самоповреждающего поведения, психического заболевания, аутистической симптоматики и дефицита гормона роста (ДГР).

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором соединение Формул I, II, III или IV вводят в комбинации с терапевтическим агентом.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из рекомбинантного человеческого гормона роста (рчГР), человеческого гормона роста, рекомбинантного человеческого ИФР-1 (рчИФР-1), ИФР-1, ИФР-2, любого ИФР-связывающего белка (ИФРСБ), ИФРСБ-3, инсулина,

любого статина, любого подавителя аппетита, трансформирующего фактора роста- β 1, активина, фактора роста нервов, белка, связывающего гормон роста, основного фактора роста фибробластов, кислого фактора роста фибробластов, продукта гена *hst/Kfgr*, FGF-3, FGF-4, FGF-6, фактора роста кератиноцитов, андроген-индуцированного фактора роста, *int-2*, фактора роста фибробластов, гомологичного фактора-1 (FHF-1), FHF-2, FHF-3, FHF-4, фактора роста кератиноцитов 2, фактора активации глии, FGF-10, FGF-16, цилиарного нейротрофического фактора, фактора роста нервов головного мозга, нейротрофина 3, нейротрофина 4, костного морфогенетического белка 2 (BMP-2), нейротрофического фактора, полученного из линии глиальных клеток, зависящего от активности нейротрофического фактора, цитокинового фактора, ингибирующего лейкемию, онкостатина M, интерлейкина, α -интерферона, β -интерферона, γ -интерферона, консенсусного интерферона, ФНО- α , клонетиазола; кинуреновой кислоты, Семакса, такролимуса, L-трео-1-фенил-2-деcanoиламиноз, 3-морфолино-1-пропанола, аналога адренкортикотропина-(4-9) (ORG 2766), дизолципина [МК-801], селегилина, NPS1506, GV1505260, МК-801, GV150526, 2,3-дигидрокси-6-нитро-7-сульфамойлбензо(f)хиноксалина (NBQX), LY303070, LY300164 и антитела против MAdCAM-1 MECA-367.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором терапевтический агент представляет собой рекомбинантный человеческий гормон роста (рчГР).

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором фармацевтическую композицию вводят перорально.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором соединение Формул I, II, III или IV вводят в дозе от примерно 0,001 мг/кг до примерно 600 мг/кг включительно.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором субъектом является млекопитающее.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором субъектом является человек.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором соединение Формул I, II, III

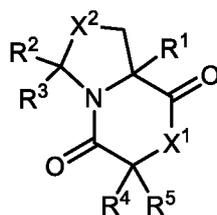
или IV вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый эксципиент.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором фармацевтически приемлемый эксципиент выбирают из группы, состоящей из связующих веществ, носителей, добавок, адьювантов, микроэмульсий, крупнозернистых эмульсий и жидких кристаллов.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором фармацевтическую композицию получают в виде раствора для перорального применения, суспензии для перорального применения или порошка для приготовления раствора или суспензии для перорального применения.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором фармацевтическую композицию получают в виде таблетки или капсулы.

Один аспект представляет собой соединение одной из Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство:



Формула I;

в котором:

X^1 выбирают из группы, состоящей из NR' , O и S;

X^2 выбирают из группы, состоящей из CH_2 , NR' , O и S;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

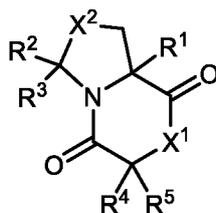
или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R² и R³, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой водород, R³ представляет собой водород и R⁴ представляет собой водород, тогда R⁵ не является бензилом; и когда R¹ представляет собой водород, то по меньшей мере один из R² и R³ не является водородом;

при изготовлении лекарственного препарата для лечения синдрома Прадера-Вилли.

Один аспект представляет собой соединение одной из Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство:



Формула I;

в котором:

X¹ выбирают из группы, состоящей из NR', O и S;

X² выбирают из группы, состоящей из CH₂, NR', O и S;

R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R² и R³, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой водород, R³ представляет собой водород и R⁴ представляет собой водород, тогда R⁵ не является бензилом; и когда R¹ представляет собой водород, то по меньшей мере один из R² и R³ не является водородом;

для применения при лечении синдрома Прадера-Вилли.

Один аспект представляет собой применение соединения любой из Формул I, II, III или IV для лечения субъекта, страдающего синдромом Прадера-Вилли, как описано в настоящем документе.

Один аспект представляет собой способ любого предшествующего или последующего аспекта, в котором указанным субъектом является человек.

Один аспект представляет собой применение любого предшествующего аспекта, в котором указанным субъектом является человек.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором указанное соединение представляет собой сG-2-AllylP или циклический циклопентил-G-2-MeP, или циклический циклогексил-G-2-MeP.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором указанное соединение получают в виде водного раствора.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего или последующего аспекта, в котором указанное соединение представляет собой сG-2-AllylP или циклический циклопентил-G-2-MeP, или циклический циклогексил-G-2-MeP.

Один аспект представляет собой способ или применение любого предшествующего аспекта, в котором указанное соединение получают в виде водного раствора.

Другие аспекты включают способ любого предшествующего или последующего аспекта, в котором доза указанного соединения составляет от примерно 0,01 мг на кг массы тела (мг/кг) до примерно 1000 мг/кг, альтернативно от примерно 0,1 мг/кг до примерно 500 мг/кг, или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 200 мг/кг, или примерно 0,01, или 0,1, или 1, или 10, или 20, или 50, или 75, или 100, или 500, или 1000, или 5000 мг/кг соответственно.

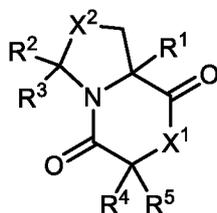
Клиническая оценка

Синдром Прадера-Вилли можно оценить с помощью клинических тестов, включая, например, генетическое тестирование, ИФР-1 в сыворотке, общий ИФР-1, свободный ИФР-1, связанный (с ИФРСБ) ИФР-1, ИФР-1 в спинномозговой жидкости (СМЖ), общий ИФР-1, свободный ИФР-1, ИФРСБ в сыворотке, ИФРСБ-1, -2, -3, -4, -5, -6 в сыворотке, ИФРСБ в СМЖ, ИФРСБ-1, -2, -3, -4, -5, -6 в СМЖ, глюкозе крови, липидах крови (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды), гомеостатическую модель для оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR), индекс массы тела (ИМТ) и оценку содержания жировой ткани в организме (BFA).

Тяжесть симптомов, связанных с синдромом Прадера-Вилли, также можно оценить с помощью одного или нескольких клинических тестов, включая, например, Hyperphagia Questionnaire for Clinical Trials (HQ-CT) (Опросник по гиперфагии для клинических испытаний), Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) (Шкала оценки общего клинического впечатления о тяжести), Clinical Global Impression of Change (CGI-I) (Шкала оценки общего клинического впечатления об изменении), Caregiver Global Impression of Change (CaGI-I) (Шкала оценки общего впечатления об изменении со стороны лица, осуществляющего уход), Aberrant Behavior Checklist (ABC) and ABC Subscales (Опросник и дополнительные шкалы для оценки аберрантного поведения), Social Responsiveness Scale, the Repetitive Behavior Scale – Revised (RBS-R) (Шкала для оценки социальной отзывчивости, шкала для оценки повторяющегося поведения - пересмотренная), PWS Anxiety and Distress Questionnaire (PADQ) (Опросник для оценки тревожности и стресса при СПВ), Intestinal microbiota composition (16S or other sequencing method) (Состав микробиоты кишечника (16S или другой метод секвенирования), Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) (Шкала оценки обсессивно-компульсивных расстройств у детей Йеля-Брауна) и Montefiore Einstein Rigidity Scale-Revised-PWS (MERS-R-PWS) (Пересмотренная шкала оценки ригидности Монтефиоре-Эйнштейна-СПВ).

Соединения Формулы I

Как описано в настоящем документе, применение или способ лечения синдрома Прадера-Вилли включает соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство:



Формула I.

В приведенной выше Формуле I X¹ выбирают из группы, состоящей из NR', O и S. В одном варианте осуществления изобретения X¹ представляет собой NR'. В одном примере X¹ представляет собой NH. В одном примере X¹ представляет собой O. В одном примере X¹ представляет собой S.

В приведенной выше формуле I X² выбирают из группы, состоящей из CH₂, NR', O и S. В одном примере X² представляет собой CH₂. В одном варианте осуществления изобретения X² представляет собой NR'. В одном примере X² представляет собой NH. В одном примере X² представляет собой O. В одном примере X² представляет собой S.

В приведенной выше Формуле I R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла.

То есть, в приведенной выше Формуле I R¹ выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла. В одном варианте осуществления изобретения R¹ представляет собой алкил. В одном варианте осуществления изобретения R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил. В одном примере R¹ представляет собой CH₃. В одном варианте осуществления изобретения R¹ представляет собой алкенил. В одном варианте осуществления изобретения R¹ представляет собой C₂₋₆ алкенил. В одном примере R¹ представляет собой -CH₂CHCH₂.

В приведенной выше Формуле I R² выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного

гетероцикла. В одном примере R^2 представляет собой водород. В одном варианте осуществления изобретения R^2 представляет собой алкил. В одном варианте осуществления изобретения R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил. В одном примере R^2 представляет собой CH_3 .

В приведенной выше Формуле I R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В одном примере R^3 представляет собой водород. В одном варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой алкил. В одном варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил. В одном примере R^3 представляет собой CH_3 .

В приведенной выше Формуле I R^4 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В одном примере R^4 представляет собой водород.

В приведенной выше Формуле I R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В одном примере R^5 представляет собой водород.

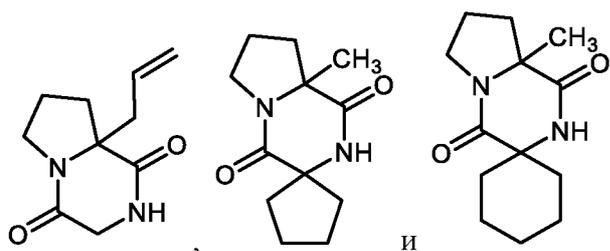
В приведенной выше Формуле I в одном варианте осуществления изобретения R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В одном примере R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$. То есть, в одном примере n равно 2. В одном примере R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$. То есть, в одном примере n равно 3. В одном примере R^4 и R^5 оба представляют собой водород.

В приведенной выше Формуле I каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В одном примере R' представляет собой водород, алкил или алкенил. В одном примере R' представляет собой водород.

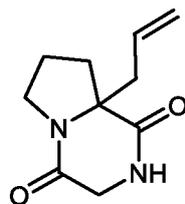
В приведенной выше Формуле I, когда R^1 представляет собой CH_3 и R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород, тогда R^5 не является бензилом. В приведенной выше Формуле I, когда R^1 представляет собой водород, тогда по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является водородом.

Следует понимать, что любой один или несколько из вышеперечисленных аспектов, вариантов осуществления и примеров изобретения могут быть объединены друг с другом для обеспечения любого одного или нескольких дополнительных конкретных вариантов осуществления и примеров. Например, в приведенной выше Формуле I: R^1 представляет собой алкил или алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; каждый из R^4 и R^5 представляет собой водород или взятые вместе они представляют собой C_{3-10} карбоцикл; X^1 представляет собой NH; X^2 представляет собой CH_2 ; где каждый алкил, алкенил и C_{3-10} карбоцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, галогеналкила, алкенила и галогеналкенила; и где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила и алкенила. В другом примере R^1 представляет собой C_{1-6} алкил (например, $-CH_3$) или C_{2-6} алкенил (например, $-CH_2-CH=CH_2$). В другом примере R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой моноциклический насыщенный C_{3-10} карбоцикл, который может быть замещен или незамещен, как определено выше, или в данном документе. Незамещенный или замещенный моноциклический насыщенный C_{3-10} карбоцикл может представлять собой незамещенную или замещенную циклопентильную или циклогексильную группу. В другом примере C_{3-10} карбоцикл замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, алкила, галогеналкила, алкенила и галогеналкенила.

В одном примере соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из:



В одном примере соединение Формулы I представляет собой:

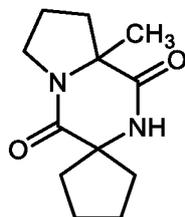


"Циклический глицил-2-аллилпролин" или "Циклический G-2-аллилP" или "NNZ2591"

Формулы II

То есть, в одном примере в соединении Формулы I X^1 представляет собой NH; X^2 представляет собой CH_2 ; R^1 представляет собой $-CH_2CHCH_2$; и каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляет собой водород.

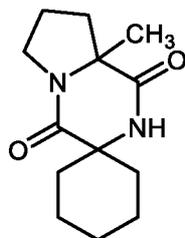
В одном примере соединение Формулы I представляет собой:



"Циклический циклопентил-G-2-МеР" Формулы III

То есть, в одном примере в соединении Формулы I X^1 представляет собой NH; X^2 представляет собой CH_2 ; R^1 представляет собой CH_3 ; каждый из R^2 и R^3 представляет собой водород; и R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2$.

В одном примере соединение Формулы I представляет собой:



"Циклический циклогексил-G-2-МеР" Формулы IV

То есть, в одном примере в соединении Формулы I X^1 представляет собой NH; X^2 представляет собой CH_2 ; R^1 представляет собой CH_3 ; каждый из R^2 и R^3 представляет собой водород; и R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагается применение или способ, как описано в настоящем документе, в котором соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, стереоизомеры или пролекарства вводят в форме фармацевтической композиции.

Соответственно, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или эксципиент могут представлять собой или включать один или несколько разбавителей, растворителей, рН-буферов, связующих веществ, носителей, добавок, адъювантов, микроэмульсий, крупнозернистых эмульсий, жидких кристаллов, наполнителей, эмульгаторов, дезинтегрантов, полимеров, лубрикантов, масел, жиров, восков, покрытий, модификаторов вязкости, вещества, способствующих скольжению, и т.п. В

некоторых вариантах осуществления изобретения предлагается способ, описанный в настоящем документе, в котором соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый эксципиент.

Разбавители могут включать один или несколько из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, маннита, фосфата кальция, сульфата кальция, каолина, сухого крахмала, сахарной пудры и т.п. Связующие вещества могут включать одно или несколько из повидона, крахмала, стеариновой кислоты, камеди, гидроксипропилметилцеллюлозы и т.п. Разрыхлители могут включать один или несколько из крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, крахмалгликолята натрия и т.п. Растворители могут включать один или несколько из этанола, метанола, изопропанола, хлороформа, ацетона, метилэтилкетона, метиленхлорида, воды и т.п. Лубриканты могут включать один или несколько из стеарата магния, стеарата цинка, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, гидрогенизированного растительного масла, бегената глицерина и т.п. Веществом, способствующим скольжению, может быть одно или несколько из коллоидного диоксида кремния, талька или кукурузного крахмала и т.п. Буферы могут включать фосфатные буферы, боратные буферы и карбонатные буферы, хотя и не ограничиваются ими. Наполнители могут включать один или несколько гелей, включая гели из желатина, крахмала и синтетических полимеров, хотя и не ограничиваются ими. Покрытия могут включать один или несколько из пленкообразователей, растворителей, пластификаторов и т.п. Подходящими пленкообразователями могут быть один или несколько из гидроксипропилметилцеллюлозы, метилгидроксиэтилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, повидона, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, акрилатов и т.п. Подходящими растворителями могут быть один или несколько из воды, этанола, метанола, изопропанола, хлороформа, ацетона, метилэтилкетона, метиленхлорида и т.п. Пластификаторами могут быть один или несколько из пропиленгликоля, касторового масла, глицерина, полиэтиленгликоля, полисорбатов и т.п.

Делается ссылка на Handbook of Pharmaceutical Excipients 9th Edition, Eds. Sheskey, Hancock, Moss & Goldfarb (2020), в котором приведены неограничивающие примеры эксципиентов, которые могут быть полезны в соответствии с настоящим изобретением. Другие фармацевтические эксципиенты и/или добавки, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, перечислены в

"Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 23rd Edition, Ed. Adejare (2020), "Prescribers' Digital Reference", at www.pdr.net (2021) и "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Third Ed., Ed. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000.

Следует понимать, что выбор фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или эксципиентов будет, по меньшей мере частично, зависеть от способа введения препарата. Только в качестве примера композиция может быть представлена в форме таблетки, капсулы, каплеты, порошка, раствора или суспензии для перорального введения, порошка для приготовления раствора или суспензии для перорального введения, жидкости для инъекций, суппозитория, состава пролонгированного действия, состава для осмотического насоса или любой другой форме, эффективной и безопасной для введения.

Примеры фармацевтических составов включают те, которые подходят для перорального, парентерального введения (включая подкожное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное и внутрисуставное введение), ингаляции (включая мелкодисперсные частицы пыли или тумана, которые могут образовываться с помощью различных типов дозированных аэрозолей под давлением), небулайзеров или инсуффляторов, ректального, внутрибрюшинного и местного введения (включая кожное, трансбуккальное, подъязычное и внутриглазное введение), хотя наиболее подходящий способ может зависеть, например, от состояния и расстройства реципиента. В одном примере соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство вводят перорально.

Фармацевтические составы могут быть представлены в стандартной дозированной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Все способы включают стадию объединения соединения Формулы I, его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства с эксципиентом, составляющим один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем однородного и равномерного связывания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, при необходимости, придания продукту желаемой формы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения эта композиция составлена для пероральной доставки. Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки, пилюли или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или

гранул, в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, например, в виде эликсиров, настоек, суспензий или сиропов; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или пролекарство также могут быть представлены в виде болюса, электуария или пасты. В одном примере соединение Формулы I, его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство вводят в виде таблетки для перорального применения. В одном примере соединение Формулы I, его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство вводят в виде капсулы для перорального применения. В одном примере соединение Формулы I, его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство вводят в виде раствора для перорального применения. В одном примере соединение Формулы I, его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство вводят в виде суспензии для перорального применения.

Таблетка может быть изготовлена, например, прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, лубрикантом, инертным разбавителем, смазывающим поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты или иметь надрезы, и их можно составить таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства. Соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство можно, например, вводить в форме, подходящей для немедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения. Немедленное высвобождение или пролонгированное высвобождение могут быть достигнуты с помощью подходящих фармацевтических композиций, содержащих соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство, или, в частности, в случае пролонгированного высвобождения, с помощью таких устройств, как подкожные имплантаты или осмотические насосы. Соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство также можно вводить липосомально.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, составы могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, с учетом рассматриваемого типа состава, например, средства, подходящие для перорального введения, могут включать ароматизаторы. В одном примере соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство получают в виде раствора для перорального применения. В другом примере соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство получают в виде суспензии для перорального применения. В третьем примере соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или пролекарство получают в виде порошка для приготовления раствора для перорального применения или суспензии для перорального применения.

Сольваты и гидраты

Может оказаться удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соответствующий сольват соединения. Специалистам в области органической химии и/или медицинской химии понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они реагируют или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Такие комплексы называются "сольватами", и используемый здесь термин "сольват" относится к такому комплексу растворенного вещества (например, соединения, соли соединения) и растворителя. Примеры растворителей, которые могут образовывать фармацевтически приемлемые сольваты, включают, но не ограничиваются ими, изопропанол, этанол, метанол, ДМСО, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Если сольват представляет собой воду, сольват можно условно назвать "гидратом". В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемый сольват представляет собой фармацевтически приемлемый гидрат. Гидрат может быть, например, моногидратом, дигидратом, тригидратом и т.д. Если здесь не указано иное, ссылка на конкретное соединение также включает его сольваты.

Пролекарства

Может оказаться удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соединение в форме пролекарства. Термин "пролекарство", используемый здесь, относится к соединению, которое при метаболизме (например, *in vivo*) дает желаемое активное соединение. Как правило, пролекарство является неактивным или

менее активным, чем желаемое активное соединение, но может обеспечивать преимущества при обращении, введении или выгодные метаболические свойства.

Кроме того, как должно быть понятно специалисту в области органической химии и/или медицинской химии, некоторые пролекарства активируются ферментативно с получением активного соединения или соединения, которое при дальнейшей химической реакции дает активное соединение. Например, пролекарство может быть производным сахара или другим конъюгатом гликозида, или может быть производным сложного эфира аминокислоты.

Дозировки

Количество активного ингредиента, необходимое для достижения терапевтического эффекта, будет, несомненно, варьироваться в зависимости от конкретного соединения, способа введения, субъекта, проходящего лечение, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья субъекта, которого лечат, почечной и печеночной функции субъекта, и конкретного состояния, расстройства или заболевания, подвергаемого лечению, а также его тяжести. Обычный квалифицированный врач или врач-клиницист может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения или лечения состояния, расстройства или заболевания.

Дозы соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, стереоизомеров или пролекарств при использовании для достижения указанных эффектов могут находиться в диапазоне, например, от примерно 0,01 мг на кг массы тела (мг/кг) до примерно 1000 мг/кг. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, стереоизомеров или пролекарств составляет примерно от 0,01 до 1000, от 0,1 до 500, от 0,1 до 200, от 1 до 200 мг/кг. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, стереоизомеров или пролекарств составляет примерно от 0,01 до 1000 мг/кг. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, стереоизомеров или пролекарств составляет примерно от 0,1 до 200 мг/кг. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства составляет примерно от 1 до 200 мг/кг. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства превышает примерно 0,01, 0,1, 1, 10, 20, 50, 75, 100, 500, 1000 мг/кг. В одном примере

доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства составляет менее примерно 5000, 1000, 75, 50, 20, 10, 1, 0,1 мг/кг.

Соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство можно, например, вводить в виде однократной суточной дозы, или же общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз на два, три или четыре приема в сутки. В одном примере соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или стереоизомер можно вводить реже, чем один раз в сутки, например, один раз в два дня, три дня, четыре дня, пять дней, шесть дней или один раз в неделю.

Соответственно, дозы соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства при использовании для достижения указанных эффектов могут находиться в диапазоне, например, от примерно 0,01 мг на кг массы тела в сутки (мг/кг/сутки) до приблизительно 1000 мг/кг/сутки включительно. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства составляет от примерно 0,01 до 1000 включительно, или от 0,1 до 500 включительно, или от 0,1 до 200 включительно, или от 1 до 200 мг/кг/сутки включительно. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства составляет от примерно 0,01 до 1000 мг/кг/сутки включительно. В одном примере доза соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства составляет от примерно 0,1 до 200 мг/кг/сутки включительно, или от примерно 0,001 мг/кг до примерно 600 мг/кг включительно. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства составляет от примерно 1 до 200 мг/кг/сутки включительно. В одном примере доза соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства превышает примерно 0,01, 0,1, 1, 10, 20, 50, 75, 100, 500, 1000 мг/кг/сутки. В одном примере доза соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства составляет менее примерно 5000, 1000, 75, 50, 20, 10, 1, 0,1 мг/кг/сутки соответственно.

Следует понимать, что указанные выше дозы подходят для соединений Формул I, II, III и IV.

Комбинированная терапия

В то время как соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или пролекарство могут быть использованы в качестве единственного активного агента в лекарственном средстве, также возможно использование соединения Формул I, II, III или IV, или их фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. Соответственно, в одном примере соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство используют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. Таким образом, в настоящем изобретении также предлагается комбинация соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства и дополнительного терапевтического агента. В настоящем изобретении также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства, дополнительного терапевтического агента и фармацевтически приемлемого эксципиента. Такими одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами могут быть, например, рекомбинантный человеческий гормон роста (рчГР), человеческий гормон роста, рекомбинантный человеческий ИФР-1 (рчИФР-1), ИФР-1, ИФР-2, любой ИФР-связывающий белок (ИФРСБ), ИФРСБ-3, инсулин, любой статин, любой подавитель аппетита, трансформирующий фактор роста- β 1, активин, фактор роста нервов, белок, связывающий гормон роста, основной фактор роста фибробластов, кислый фактор роста фибробластов, продукт гена *hst/Kfgr*, FGF-3, FGF-4, FGF-6, фактор роста кератиноцитов, андроген-индуцированный фактор роста, *int-2*, фактор роста фибробластов, гомологичный фактор-1 (FHF-1), FHF-2, FHF-3, FHF-4, фактор роста кератиноцитов 2, фактор активации глии, FGF-10, FGF-16, цилиарный нейротрофический фактор, фактор роста нервов головного мозга, нейротрофин 3, нейротрофин 4, костный морфогенетический белок 2 (BMP-2), нейротрофический фактор, полученный из линии глиальных клеток, зависящий от активности нейротрофический фактор, цитокиновый фактор, ингибирующий лейкемию, онкостатин М, интерлейкин, α -интерферон, β -интерферон, γ -интерферон, консенсусный интерферон, ФНО- α , клонетиазол, кинуреновая кислота, Семакс, такролимус, L-трео-1-фенил-2-деканоиламино β , 3-морфолино-1-пропанол, аналог адренкортикотропина-(4-9) (ORG 2766), дизолципин [МК-801], селегилин, NPS1506, GV1505260, МК-801, GV150526, 2,3-

дигидрокси-6-нитро-7-сульфамоилбензо(f)хиноксалин (NBQX), LY303070, LY300164 и антитело против MAdCAM-1 MECA-367.

Соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство и один или несколько дополнительных фармацевтически активных агентов можно вводить одновременно, последовательно или отдельно. Например, их можно вводить как часть одной и той же композиции или путем введения отдельных композиций. В одном примере соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство вводят в комбинации с рекомбинантным гормоном роста человека.

Дополнительные терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединением Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, стереоизомером или пролекарством можно использовать, например, в количествах, указанных в Prescribers' Digital Reference или как иным образом определено специалистом в данной области техники.

Синтез соединений Формулы I

Любой специалист в данной области техники может разработать многочисленные способы синтеза соединений Формул I, II, III и IV, и возможные способы синтеза, описанные ниже, не предназначены для ограничения. При необходимости любое первоначально полученное соединение Формулы I можно превратить в другое соединение Формулы I известными способами.

Исходные материалы и реагенты, используемые при получении соединений Формулы I, можно приобрести либо у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis. (Милуоки, шт. Висконсин)), Bachem (Torrance, Calif. (Торранс, шт. Калифорния)), Sigma (St. Louis, Mo. (Сент-Луис, шт. Миссури)), либо получают способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, в соответствии со способами, описанными в таких справочниках, как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols 1-17, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and supplements, Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; March J; Advanced Organic Chemistry, 4th ed. John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1992; and Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989. В большинстве случаев аминокислоты и их сложные эфиры или амиды, а также защищенные аминокислоты, широко доступны в продаже; и получение модифицированных

аминокислот и их амидов или сложных эфиров подробно описано в химической и биохимической литературе и, таким образом, хорошо известно специалистам в данной области техники.

Исходные материалы, промежуточные продукты и конечные продукты согласно данному описанию сущности изобретения могут быть выделены и очищены с использованием обычных способов, включая фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и тому подобное. Их можно охарактеризовать с использованием обычных способов, включая физические константы и спектральные данные.

Циклический G-2-AllylP представляет собой циклический дипептид (бициклический 2,5-дикетопиперазин) и относится к классу соединений, известных как циклические GP ("сGP"). В общем, сGP и циклический G-2-AllylP могут быть получены такими способами, которые уже хорошо известны специалистам в области синтеза пептидов и модифицированных пептидов, следуя схемам реакций, изложенным в настоящем документе, или следуя другим способам, хорошо известным специалистам в области синтеза пептидов и аналогов. См., например, Bodanzsky: Principles of Peptide Synthesis, Berlin, New York: Springer-Verlag 1993.

Синтез дикетопиперазиновых соединений согласно описанию настоящего изобретения может осуществляться путем жидкофазного синтеза или способом твердофазного синтеза, как описано, например, у Merrifield et al. 1963 J. Amer. Chem. Soc.: 85, 2149-2156. Твердофазный синтез можно проводить с использованием коммерческих синтезаторов пептидов, таких как Applied Biosystems Model 430A, с использованием протоколов, установленных для прибора.

Конкретные примеры синтеза дикетопиперазина можно найти в Fischer, 2003, J. Peptide Science: 9: 9-35 и ссылок в данном документе. Специалисту в данной области техники не составит труда, принимая во внимание имеющиеся опыт и знания, а также данное описание, разработать один или несколько подходящих способов синтеза соединений по настоящему изобретению.

Выбор подходящих защитных групп для выбранного способа (твердофазного или жидкофазного) и подходящих субстратов, если используется твердофазный синтез, находится в компетенции специалиста в данной области техники. Подходящие защитные группы для пептидного синтеза включают *трет*-бутилоксикарбонил (Boc),

флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), бензил (Bzl), *трет*-амилоксикарбонил (Aoc), тозил (Tos), бензилоксикарбонил (Z или Cbz), *о*-бромбензилоксикарбонил (BrZ) и тому подобное. Дополнительные защитные группы указаны в Goodman M. (ed.), "Synthesis of Peptides and Peptidomimetics" in Methods of Organic chemistry (Houben-Weyl) (Workbench Edition, E22a,b,c,d,e; 2004; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (Штутгарт, Нью-Йорк)).

Выбор связующего агента для выбранного способа также находится в компетенции специалиста в данной области техники. Подходящие связующие агенты включают DCC (N,N'-дициклогексилкарбодиимид), Vor (гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)-фосфония), PyVor (гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония), VorCl (бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорид), гексафторфосфат 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния (CIP) и т.п. В синтезе можно использовать другие соединения, например, для предотвращения рацемизации, такие как HOBT (N-гидроксибензотриазол) и HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол).

ПРИМЕРЫ

Настоящее описание сущности изобретения дополнительно иллюстрируется следующими примерами. Эти примеры предлагаются только в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Общие сведения: материалы и способы

Флэш-хроматографию проводили на силикагеле Scharlau 60 (ячейки 40-60 мкм). Аналитическую тонкослойную хроматографию проводили на предварительно покрытых силикагелем пластинах диаметром 0,20 мм (ALUGRAM® SIL G/UV254) и соединения визуализировали с помощью УФ-флуоресценции или путем нагревания пластин, погруженных в перманганат калия в щелочном растворе.

Температуры плавления в градусах Цельсия (°C) определяли на приборе для измерения температуры плавления Electrothermal® и не корректировали.

Оптические вращения измеряли при 20°C на поляриметре Perkin Elmer 341 с использованием кювет с длиной оптического пути 10 см и выражали в единицах 10⁻¹ град/см²г⁻¹. Образцы готовили в указанном растворителе в указанной концентрации (измеряется в г/100 см³). ИК-спектры записывали на ИК-Фурье-спектрометре Perkin

Elmer Spectrum One. Образцы готовили в виде тонких пленок на дисках из хлорида натрия или в виде твердых частиц на дисках из бромиды калия. Уширенный сигнал, обозначенный уш. (br). Частоты (ν) как максимумы поглощения даны в волновых числах (см^{-1}).

Спектры ЯМР записывали на спектрометре Bruker AVANCE DRX400 (^1H , 400 МГц; ^{13}C , 100 МГц) или Bruker AVANCE 300 (^1H , 300 МГц; ^{13}C , 75 МГц) при температуре окружающей среды. Для данных ^1H ЯМР химические сдвиги описываются в частях на миллион в сторону слабого поля от SiMe_4 и указываются последовательно как положение (δH), относительный интеграл, мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, дд = двойной дублет, м = мультиплет, уш. = уширенный), константа связи (Дж/Гц) и назначение. Для данных ^{13}C ЯМР химические сдвиги описываются в частях на миллион по отношению к CDCl_3 и указываются последовательно как положение (δC), степень гибридизации, определенная с помощью экспериментов DEPT, и назначение. Спектры ^1H ЯМР были соотнесены с внутренним стандартом с использованием SiMe_4 (δ 0,00) или CDCl_3 (δ 7,26). Спектры ^{13}C ЯМР были соотнесены с внутренним стандартом с использованием CDCl_3 (δ 77,0). Когда в спектрах ЯМР возникают два набора пиков из-за различных конформаций вокруг амидной связи глицин-пролина, химический сдвиг для минорного *cis*-конформера отмечен звездочкой (*).

Точные измерения массы регистрировали на масс-спектрометре VG-70SE.

Гексан и дихлорметан перед использованием перегоняли. Метанол сушили с использованием магниевых стружек и йода и перегоняли в атмосфере азота. Триэтиламин сушили над гидридом кальция и перегоняли в атмосфере азота.

Пример 1: Синтез (8aS)-метил-гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-1-диона (циклический G-2-MeP)

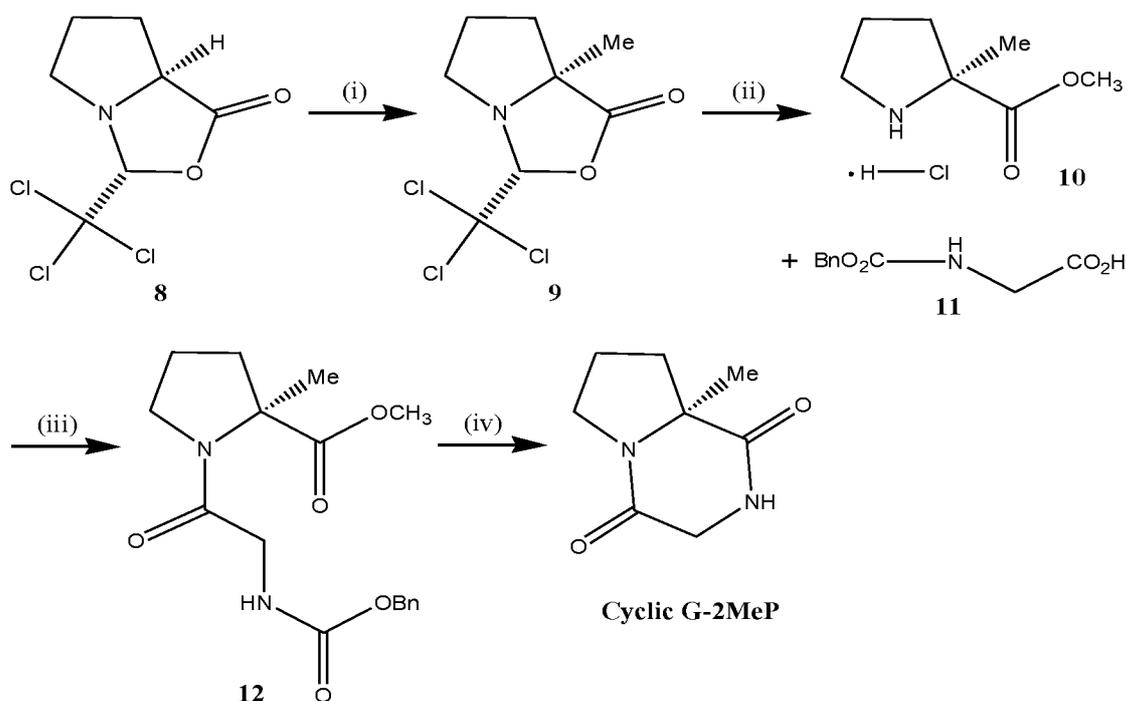


Схема 1: Реагенты, условия и выходы: (i) LDA, THF, -78°C , йодметан, $-78 \rightarrow 20-50^{\circ}\text{C}$, 2 ч (63%); (ii) SOCl_2 , CH_3OH , нагрев с обратным холодильником, N_2 , 2,5 ч (98%); (iii) Et_3N , BOPCl , CH_2Cl_2 , КТ, N_2 , 20,5 ч (78%); (iv) 10% Pd/C, CH_3OH , КТ, 15 ч (98%).

(2R,5S)-4-Метил-2-трихлорметил-1-аза-3-оксабицикло[3.3.0]октан-4-он (**9**)

$n\text{-BuLi}$ (1,31 M, 4,68 cm^3 , 6,14 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору диизопропиламина (0,86 cm^3 , 6,14 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 cm^3) при -78°C в атмосфере азота. Раствор перемешивали 5 мин., нагревали до 0°C и перемешивали 15 мин. Затем раствор по каплям добавляли к раствору оксазолидинона **8** (1,00 г, 4,09 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 cm^3) при -78°C в течение 20 мин. (цвет стал темно-коричневым), перемешивали еще 30 мин., затем йодметан (0,76 cm^3 , 12,3 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Раствор нагревали до -50°C в течение 2 часов. Добавляли воду (15 cm^3), раствор нагревали до комнатной температуры и экстрагировали хлороформом (3×40 cm^3). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали досуха в вакууме с получением темно-коричневого полутвердого вещества. Очистка остатка колоночной флэш-хроматографией (15% этилацетат-гексан) давала оксазолидинон **9** (0,67 г, 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. $55-57^{\circ}\text{C}$ (лит., $57-60^{\circ}\text{C}$); δ_{H} (300 МГц, CDCl_3) 1,53 (3H, с, CH_3), 1,72-2,02 (3H, м, $\text{Pro}\beta\text{-H}$ и $\text{Pro}\gamma\text{-H}_2$), 2,18-2,26 (1H, м, $\text{Pro}\beta\text{-H}$), 3,15-3,22 (1H, м, $\text{Pro}\delta\text{-H}$), 3,35-3,44 (1H, м, $\text{Pro}\delta\text{-H}$) и 4,99 (1H, с, NCH).

Метил L-2-метилпролината гидрохлорид (10)

а) с помощью ацетилхлорида

Оксазолидинон **9** (0,60 г, 2,33 ммоль) растворяли в сухом метаноле (15 см³) в атмосфере азота и к охлаждаемому льдом раствору по каплям добавляли ацетилхлорид (0,33 см³, 4,66 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4,5 часов, затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла, которое очищали колоночной флэш-хроматографией (10% CH₃OH-CH₂Cl₂), получая гидрохлорид **10** (0,2 г, 48%) в виде хлопьевидного белого твердого вещества: т.пл. 107-109°C (лит., 106-108°C); δН (300 МГц, CDCl₃) 1,81 (3H, с, CH₃), 1,93-2,14 (3H, м, Proβ-НАНв и Proγ-Н₂), 2,33-2,39 (1H, м, Proβ-НАНв), 3,52-3,56 (2H, м, Proβ-Н₂) и 3,82 (3H, с, CO₂CH₃).

б) с использованием тионилхлорида

Охлажденный льдом раствор оксазолидинона **9** (53 мг, 0,21 ммоль) в сухом метаноле (1 см³) по каплям обрабатывали тионилхлоридом (0,045 см³, 0,62 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часов, охлаждали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. Масло растворяли в толуоле (5 см³), концентрировали досуха для удаления остаточного тионилхлорида и метанола, затем очищали колоночной флэш-хроматографией (10% CH₃OH-CH₂Cl₂) с получением гидрохлорида **10** (16 мг, 43%) в виде хлопьевидного белого твердого вещества. Данные ¹Н ЯМР согласуются с указанными выше.

Метил-N-бензилоксикарбонил-глицил-L-2-метилпролинат (12)

Сухой триэтиламин (0,27 см³, 1,96 ммоль) добавляли по каплям к раствору гидрохлорида **10** (0,11 г, 0,61 ммоль) и *N*-бензилоксикарбонил-глицина **11** (98,5%) (0,17 г, 0,79 ммоль) в сухом дихлорметане (35 см³) в атмосфере азота при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорид (ВорСl, 97%) (0,196 г, 0,77 ммоль) и полученный бесцветный раствор перемешивали в течение 20,5 часов. Раствор последовательно промывали 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (30 см³) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30 см³), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали досуха *в вакууме*. Очистка полученного остатка колоночной

флэш-хроматографией (50-80% этилацетат-гексан; градиентное элюирование) дает дипептид **12** (0,18 г, 92%) в виде бесцветного масла. Анализ ^{13}C ЯМР показал, что амид **12** существует в виде транс:цис -смеси конформеров 98:2 (соотношение оценено по относительным интенсивностям резонансов при δ 20,8 и 23,5, приписанных атомам Pro γ -C минорных и мажорных конформеров соответственно): $[\alpha]_{\text{D}} -33,0$ (с 1,0 в MeOH); пмакс. (пленка)/ cm^{-1} 3406, 2952, 1732, 1651, 1521, 1434, 1373, 1329, 1310, 1284, 1257, 1220, 1195, 1172, 1135, 1107, 1082, 1052, 1029, 986, 965, 907, 876, 829, 775, 738 и 699; δH (300 МГц, CDCl_3) 1,49 (3H, с, CH_3), 1,77-2,11 (4H, м, Pro β -H $_2$ и Pro γ -H $_2$), 3,43-3,48 (2H, м, Pro δ -H $_2$), 3,61 (3H, с, OCH $_3$), 3,85-3,89 (2H, м, Gly α -H $_2$), 5,04 (2H, с, PhCH $_2$), 5,76 (1H, ушир. с, N-H) и 7,21-7,28 (5H, с, ArH); δC (75 МГц, CDCl_3) 13,8* (CH_3 , Pro α -CH $_3$), 21,1 (CH_3 , Pro α -CH $_3$), 20,8* (CH_2 , Pro γ -C), 23,5 (CH_2 , Pro γ -C), 38,0 (CH_2 , Pro β -C), 40,8* (CH_2 , Pro β -C), 43,3 (CH_2 , Gly α -C), 45,5* (CH_2 , Gly α -C), 46,6 (CH_2 , Pro δ -C), 48,7* (CH_2 , Pro δ -C), 51,9* (CH_3 , OCH $_3$), 52,1 (CH_3 , OCH $_3$), 60,0* (четв., Pro α -C), 66,0 (четв., Pro α -C), 66,3 (CH_2 , PhCH $_2$), 68,6* (CH_2 , PhCH $_2$), 127,5 (CH, Ph), 127,6 (CH, Ph), 127,9* (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,3* (CH, Ph), 136,2 (четв., Ph), 155,9 (четв., NCO $_2$), 166,0 (четв., Gly-CON), 169,4* (четв., Gly-CON) и 173,6 (четв., CO $_2$ CH $_3$); m/z (EI $^+$) 334,1535 (M^+ . C $_{17}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_5$ требует 334,1529).

(8aS)-метил-гексагидропирроло[1,2-*a*]пирразин-1,4-дион (циклический *G-2MeP*)

К раствору дипептида **12** (0,167 г, 0,51 ммоль) в метаноле (8,0 см 3) добавляли 10% Pd на активированном угле (8,1 мг, 0,076 ммоль) и сосуд продували газообразным водородом. Полученную суспензию энергично перемешивали в атмосфере водорода в течение 15 часов. Затем смесь фильтровали через слой целита, затем через короткую прокладку из силикагеля с метанолом и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *циклического G-2MeP* (83 мг, 98%) в виде твердого вещества желтого цвета: т.пл. 133-135 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} -128,1$ (с 0,52 в MeOH); δH (300 МГц, CDCl_3) 1,36 (3H, с, CH_3), 1,87-2,01 (3H, м, Pro β -H $_A$ H $_B$ и Pro γ -H $_2$), 2,07-2,21 (1H, м, Pro δ -H $_A$ H $_B$), 3,45-3,64 (2H, м, Pro δ -H $_2$), 3,82 (1H, дд, J 17,1 и 4,1, CH $_A$ H $_B$ NH), 3,99 (1H, д, J 17,1, CH $_A$ H $_B$ NH) и 7,66 (1H, ушир. с, N-H); δC (75 МГц, CDCl_3) 20,2 (CH_2 , Pro γ -C), 23,2 (CH_3 , Pro α -CH $_3$), 35,0 (CH_2 , Pro β -C), 44,7 (CH_2 , Pro δ -C), 45,9 (CH_2 , CH $_2$ NH), 63,8 (четв., Pro α -C), 163,3 (четв., NCO) и 173,3 (четв., CONH); m/z (EI $^+$) 168,08986 (M^+ . C $_8$ H $_{12}$ N $_2$ O $_2$ требует 168,08988).

Пример 2: Синтез *(8aS)*-метил-спиро[циклогексан-1,3(4H)-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пирразин]-1,4(2H)-диона (циклический циклогексил-*G-2-MeP*) Формула IV

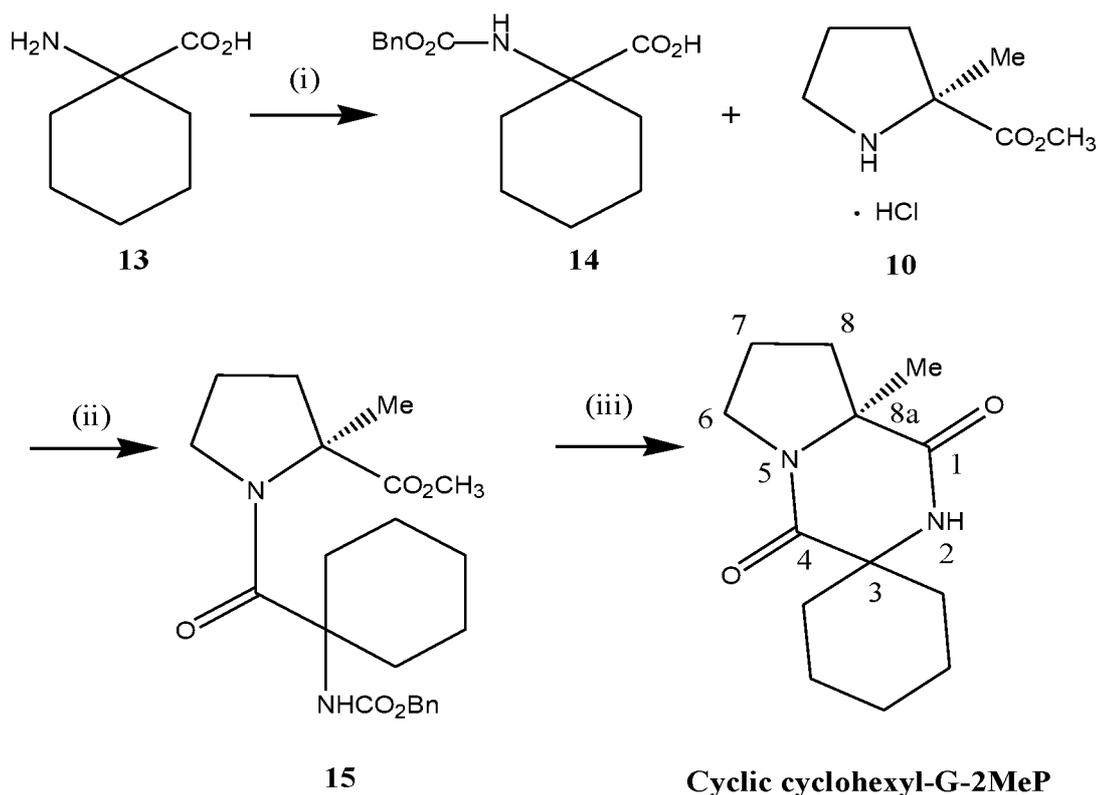


Схема 2: Реагенты, условия и выходы: (i) BnO_2CCl , Na_2CO_3 , H_2O -диоксан (3:1), 19 ч, 96%; (ii) Et_3N , HOAt , CIP , 1,2-дихлорэтан, нагрев с обратным холодильником, N_2 , 19 ч (23%); (iii) 10% Pd/C , CH_3OH , КТ, 17 ч (65%).

N-бензилоксикарбонил-1-аминоциклогексан-1-карбоновая кислота (**14**)

К суспензии 1-аминоциклогексанкарбоновой кислоты **13** (0,72 г, 5,02 ммоль) и карбоната натрия (1,6 г, 15,1 ммоль), растворенных в воде-диоксане (21 см³, 3:1), добавляли по каплям бензилхлорформиат (0,79 см³, 5,52 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 19,5 часов. Водный слой промывали диэтиловым эфиром (60 см³), подкисляли 2М HCl и экстрагировали этилацетатом (2×60 см³). Органические слои объединяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое при стоянии затвердевало до сырого *карбамата*. **14** (1,23 г, 88%) в виде белого твердого вещества: т.пл. 152-154°C (лит., 148-150°C); δH (400 МГц, CDCl_3) 1,27–1,56 (3H, м, 3 х циклогексил-Н), 1,59-1,73 (3H, м, 3 х циклогексил-Н), 1,85–1,91 (2H, м, 2 х циклопентил-Н), 2,05-2,09 (2H, м, 2 х циклопентил-Н), 5,02 (1H, ушир.с, N-Н), 5,12 (2H, с, OCH_2Ph) и 7,27-7,36 (5H, с, Ph); δC (100 МГц, CDCl_3) 21,1 (CH_2 , 2 х циклогексил-С), 25,1 (CH_2 , 2 х циклогексил-

C), 32,3 (CH₂, циклогексил-C), 59,0 (четв., 1-C), 67,1 (CH₂, OCH₂Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,5 (CH, Ph), 136,1 (четв., Ph), 155,7 (четв., NCO₂) и 178,7 (четв., CO₂H).

Метил-N-бензилоксикарбонил-циклогексил-глицил-L-2-метилпролинат (15)

Сухой триэтиламин (0,21 см³, 1,5 ммоль) по каплям добавляли к раствору гидрохлорида **10** (84,0 мг, 0,47 ммоль), карбоновой кислоты **14** (0,17 г, 0,61 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазола (16 мг, 0,12 ммоль) в сухом 1,2-дихлорэтаноле (26 см³) в атмосфере азота при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли гексафторфосфат 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния (0,13 г, 0,47 ммоль) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 21 ч, затем последовательно промывали 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (30 см³) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. (30 см³), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали досуха *in vacuo*. Очистка полученного остатка колоночной флэш-хроматографией (40-50% этилацетат-гексан; градиентное элюирование) дает *амид 15* (16 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. Анализ ¹³C ЯМР показал, что амид **15** существует в виде *транс:цис*-смеси конформеров 11:1 (соотношение оценено по относительным интенсивностям резонансов при δ 41,3 и 48,2, отнесенных к атомам Proδ-C минорных и мажорных конформеров соответственно): т.пл. 219-222 °C; [α]_D -44,9 (*c* 1,31 в CH₂Cl₂); пмакс. (пленка)/см⁻¹ 3239, 2927, 1736, 1707, 1617, 1530, 1450, 1403, 1371, 1281, 1241, 1208, 1194, 1165, 1150, 1132, 1089, 1071, 1028, 984, 912, 796, 749, 739 и 699; δH (400 МГц, CDCl₃) 1,24-2,10 (17H, м, Proα-CH₃, Proβ-H₂, Proγ-H₂ и 5 х циклогексил-H₂), 3,25-3,48 (1H, ушир.м, Proδ-H_AH_B), 3,61-3,87 (4H, ушир.м, OCH₃ и Proδ-H_AH_B), 4,92-5,19 (3H, м, N-H и OCH₂Ph) и 7,35-7,37 (5H, с, Ph); δC (100 МГц, CDCl₃) 21,26 (CH₂, циклогексил-C), 21,33 (CH₂, циклогексил-C), 21,7 (CH₃, Proα-CH₃), 24,8 (CH₂, циклогексил-C), 25,0 (CH₂, Proγ-C), 29,4**Ошибка! Закладка не определена.** (CH₂, циклогексил-C), 29,7**Ошибка! Закладка не определена.** (CH₂, циклогексил-C), 31,1 (CH₂, циклогексил-C), 31,6 (CH₂, циклогексил-C), 31,9**Ошибка! Закладка не определена.** (CH₂, циклогексил-C), 32,2**Ошибка! Закладка не определена.** (CH₂, циклогексил-C), 32,8**Ошибка! Закладка не определена.** (CH₂, циклогексил-C), 37,3 (CH₂, Proβ-C), 41,4**Ошибка! Закладка не определена.** (CH₂, Proδ-C), 48,2 (CH₂, Proδ-C), 52,1 (CH₃, OCH₃), 59,1 (четв., Glyα-C), 66,7 (CH₂, OCH₂Ph), 67,3**Ошибка! Закладка не определена.** (CH₂, OCH₂Ph), 67,4 (четв., Proα-C), 128,0* (CH, Ph), 128,1**Ошибка! Закладка не определена.** (CH, Ph), 128,3 (CH,

Ph), 128,5 (CH, Ph), 128,7 (CH, Ph), 136,6 (четв., Ph), 153,7 (четв., NCO₂), 171,0 (четв., Gly-CO) и 174,8 (четв., CO₂CH₃); *m/z* (EI+) 402,2151 (M⁺. C₂₂H₃₀N₂O₅ требует 402,2155).

(8aS)-метил-стиро[циклогексан-1,3(4H)-тетрагидротирроло[1,2-а]тиразин]-1,4(2H)-дион (**циклический циклогексил-G-2MeP**)

К раствору амида **15** (40 мг, 0,01 ммоль) в метаноле (3,3 см³) добавляли 10% Pd на активированном угле (1,6 мг, 0,015 ммоль) и сосуд продували газообразным водородом. Полученную суспензию энергично перемешивали в атмосфере водорода в течение 61,5 ч, затем фильтровали через слой Celite™ с метанолом (15 см³). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением желтого полутвердого вещества, которое очищали колоночной флэш-хроматографией с обращенной фазой C18 (0-10% CH₃CN/H₂O; градиентное элюирование) с получением **циклического циклогексил-G-2MeP** (19 мг, 81%) в виде белого твердого вещества: т.пл. 174-177°C; [α]_D -63,8 (*c* 1,13 в CH₂Cl₂); *n*_{макс.} (пленка)/см⁻¹ 3215, 2925, 2854, 1667, 1646, 1463, 1427, 1276, 1232, 1171, 1085, 1014, 900, 868, 818, 783, 726 и 715; δH (400 МГц, CDCl₃) 1,31-1,89 (12H, м, 9 х циклогексил-H и 8a-CH₃), 1,94-2,15 (4H, м, 7-H₂ и 8-H₂), 2,26 (1H, тд, *J* 13,7 и 4,5, 1 х циклогексил-H), 3,44-3,51 (1H, м, 6-H_AH_B), 3,79-3,86 (1H, м, 6-H_AH_B) и 6,40 (1H, ушир. с, N-H); δC (100 МГц, CDCl₃) 19,5 (CH₂, 7-C), 20,6 (CH₂, циклогексил-C), 20,8 (CH₂, циклогексил-C), 24,5 (CH₂, циклогексил-C), 25,0 (CH₃, 8a-CH₃), 33,7 (CH₂, циклогексил-C), 36,3 (CH₂, 8-C), 36,5 (CH₂, циклогексил-C), 44,7 (CH₂, 6-C), 59,5 (четв., 8a-C), 64,0 (четв., 3-C), 168,1 (четв., 4-C) и 171,6 (четв., 1-C); *m/z* (EI+) 236,15246 (M⁺. C₁₃H₂₀N₂O₂ требует 236,15248).

Пример 3: Синтез (8a*S*)-аллил-гексагидропироло[1,2-а]пирозин-1,4-диона (циклический G-2-AllylIP)

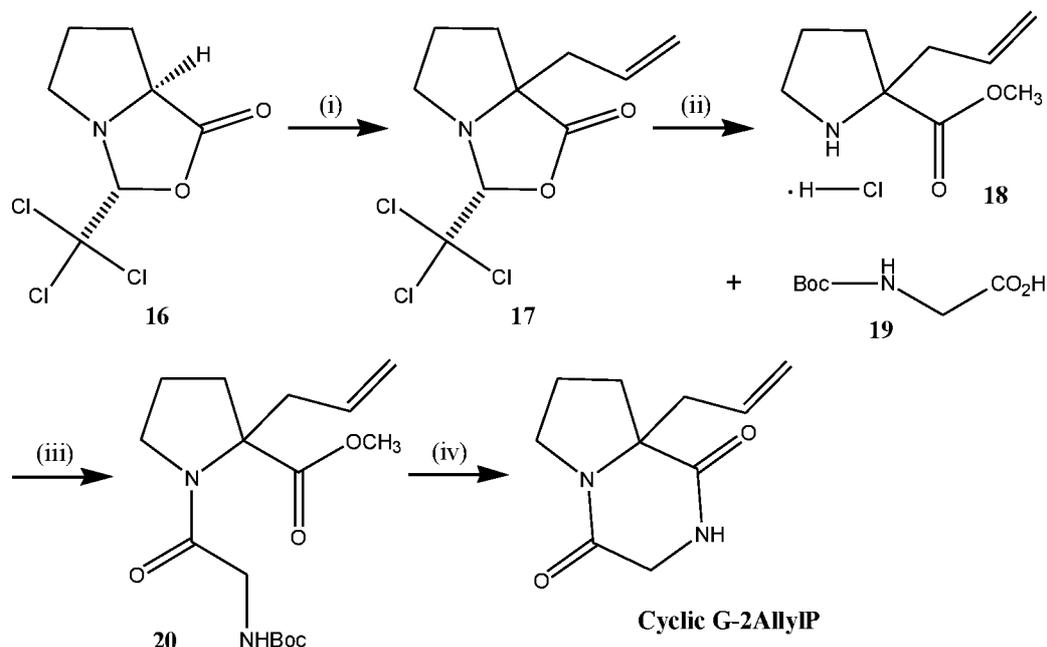


Схема 3: Реагенты, условия и выходы: (i) LDA, THF, -78°C, аллилбромид, -78→-30°C, N₂, 4 ч (60%); (ii) ацетилхлорид, CH₃OH, нагрев с обратным холодильником, N₂, 24 ч (63%); (iii) Et₃N, BoPCl, CH₂Cl₂, КТ, N₂, 19,5 ч (45%); (iv) TFA, CH₂Cl₂, 1 ч, затем Et₃N, CH₂Cl₂, 23 ч (37%).

(2*R*,5*S*)-4-Аллил-2-трихлорметил-1-аза-3-оксабицикло[3.3.0]октан-4-он (17)

n-BuLi (1,31 M, 9,93 см³, 13,0 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору диизопропиламина (1,82 см³, 13,0 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 см³) при температуре -78°C в атмосфере азота. Раствор перемешивали в течение 5 мин., нагревали до 0°C, перемешивали в течение 15 мин., затем добавляли по каплям к раствору прооксазолидинона 16 (2,12 г, 8,68 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (40 см³) при -78°C в течение 20 мин. и реакционную смесь перемешивали еще 30 мин., затем добавляли по каплям аллилбромид (2,25 см³, 26,0 ммоль) в течение 5 минут. Раствор медленно нагревали до -30 °C в течение 4 ч, гасили H₂O (30 см³), смесь нагревали до комнатной температуры и экстрагировали хлороформом (3 x 80 см³). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали досуха *in vacuo* с получением темно-коричневого полутвердого вещества, которое очищали колоночной флэш-хроматографией (10-20% этилацетат-гексан; градиентное элюирование) с

получением *оксазолидинона* **17** (1,48 г, 60 %) в виде оранжевого масла, затвердевающего при 0°C, для которого данные ЯМР согласуются с литературными данными: δ H (400 МГц, CDCl₃) 1,58–1,92 (2H, м, Pro γ -H₂), 1,96–2,14 (2H, м, Pro β -H₂), 2,50–2,63 (2H, м, Pro δ -H₂), 3,12–3,23 (2H, м, CH₂-CH=CH₂), 4,97 (1H, с, NCH), 5,13–5,18 (2H, м, CH=CH₂) и 5,82–5,92 (1H, м, CH=CH₂); δ C (100 МГц, CDCl₃) 25,1 (CH₂, Pro γ -C), 35,1 (CH₂, Pro β -C), 41,5 (CH₂, Pro δ -C), 58,3 (CH₂, CH₂CH=CH₂), 71,2 (четв., Pro α -C), 100,4 (четв., CCl₃), 102,3 (CH, NCH), 119,8 (CH₂, CH₂CH=CH₂), 131,9 (CH, CH₂CH=CH₂) и 176,1 (четв., C=O); m/z (CI⁺) 284,0009 [(M+H)⁺. C₁₀H₁₃³⁵Cl₃NO₂ требует 284,0012], 285,9980 [(M+H)⁺. C₁₀H₁₃³⁵Cl₂³⁷ClNO₂ требует 285,9982], 287,9951 [(M+H)⁺. C₁₀H₁₃³⁵Cl³⁷Cl₂NO₂ требует 287,9953] и 289,9932 [(M+H)⁺. C₁₀H₁₃³⁷Cl₃NO₂ требует 289,9923].

Метил L-2-аллилтролината гидрохлорид (18)

Охлажденный льдом раствор оксазолидинона **17** (0,64 г, 2,24 ммоль) в сухом метаноле (15 см³) по каплям обрабатывали раствором ацетилхлорида (0,36 см³, 5,0 ммоль) в метаноле (5 см³). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч, затем охлаждали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное коричневое масло растворяли в толуоле (40 см³) и концентрировали досуха для удаления остаточного тионилхлорида и метанола, затем очищали колоночной флэш-хроматографией (5-10% CH₃OH-CH₂Cl₂; градиентное элюирование) с получением *гидрохлорида 18* (0,29 г, 63 %) в виде зеленого твердого вещества, для которого данные ЯМР согласуются с литературными данными: δ H (300 МГц, CDCl₃) 1,72–2,25 (3H, м, Pro δ -H_{AHВ} и Pro γ -H₂), 2,32–2,52 (1H, м, Pro β -H_{AHВ}), 2,72–3,10 (2H, м, Pro δ -H₂), 3,31–3,78 (2H, м, CH₂CH=CH₂), 3,84 (3H, с, CO₂CH₃), 5,20–5,33 (2H, м, CH=CH₂), 5,75–5,98 (1H, м, CH=CH₂) и 8,06 (1H, ушир. с, N-H); m/z (CI⁺) 170,1183 [(M+H)⁺. C₉H₁₆NO₂ требует 170,1181].

Метил-N-трет-бутилоксикарбонил-глицил-L-2-аллилтролинат (20)

Сухой триэтиламин (0,28 см³, 2,02 ммоль) добавляли по каплям к раствору гидрохлорида **18** (0,13 г, 0,63 ммоль) и *N-трет-бутилоксикарбонил-глицина 19* (0,14 г, 0,82 ммоль) в сухом дихлорметане (35 см³) в атмосфере азота при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорид (BuPCl, 97%) (0,20 г, 0,80 ммоль) и раствор перемешивали в течение 19,5 ч, затем последовательно промывали 10%-ным водным

раствором хлористоводородной кислоты (35 см³) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (35 см³), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Очистка полученного остатка колоночной флэш-хроматографией (40% этилацетат-гексан) дала на выходе дипептид **20** (0,09 г, 45%) в виде светло-желтого масла: $[\alpha]_D +33,8$ (*c* 0,83 в CH₂Cl₂); пмакс. (пленка)/см⁻¹ 3419, 3075, 2977, 2930, 2874, 1739, 1715, 1656, 1499, 1434, 1392, 1366, 1332, 1268, 1248, 1212, 1168, 1122, 1051, 1026, 1003, 943, 919, 867, 830, 779, 739, 699 и 679; δ H (300 МГц, CDCl₃) 1,42 [9H, с, C(CH₃)₃], 1,93-2,08 (4H, м, Pro β -H₂ и Pro γ -H₂), 2,59-2,67 (1H, м, CH_AH_BCH=CH₂), 3,09-3,16 (1H, м, CH_AH_BCH=CH₂), 3,35-3,44 (1H, м, Pro δ -H_AH_B), 3,56-3,62 (1H, м, Pro δ -H_AH_B), 3,70 (3H, с, OCH₃), 3,89 (2H, д, *J* 4,2, Gly α -H₂), 5,06-5,11 (2H, м, CH=CH₂), 5,42 (1H, ушир.с, Gly-NH) и 5,58-5,72 (1H, м, CH=CH₂); δ C (75 МГц, CDCl₃) 23,7 (CH₂, Pro γ -C), 28,3 [CH₃, C(CH₃)₃], 35,0 (CH₂, Pro β -C), 37,6 (CH₂, CH₂CH=CH₂), 43,3 (CH₂, Gly α -C), 47,5 (CH₂, Pro δ -C), 52,5 (CH₃, OCH₃), 68,8 (четв., Pro α -C), 79,5 [четв., C(CH₃)₃], 119,4 (CH₂, CH=CH₂), 132,9 (CH, CH=CH₂), 155,7 (четв., NCO₂), 166,9 (четв., Gly-CON) и 173,8 (четв., CO₂CH₃); *m/z* (EI⁺) 326, 1845 (M⁺. C₁₆H₂₆N₂O₅ требует 326, 1842).

(8 α S)-Аллил-гексагидротирроло[1,2-*a*]тиразин-1,4-дион (циклический **G-2AllylIP**)

Формула II

К раствору дипептида **20** (0,09 г, 0,28 ммоль) в дихлорметане (9 см³) при комнатной температуре по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1 см³, 0,013 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота. Раствор выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в дихлорметане (10 см³), добавляли сухой триэтиламин (0,096 см³, 0,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4,5 ч, после чего добавляли триэтиламин (0,096 см³, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали досуха с получением зеленого масла, которое очищали колоночной флэш-хроматографией (10% CH₃OH-CH₂Cl₂) с получением *циклического G-2AllylIP* (20 мг, 37%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком: т.пл. 106-109°C; $[\alpha]_D -102,7$ (*c* 0,95 в CH₂Cl₂); пмакс. (CH₂Cl₂)/см⁻¹ 3456, 3226, 2920, 1666, 1454, 1325, 1306, 1299, 1210, 1133, 1109, 1028, 1010, 949, 928, 882, 793, 761 и 733; δ H (400 МГц, CDCl₃) 1,92-2,01 (2H, м, Pro γ -H₂), 2,09-2,16 (2H, м, Pro β -H₂), 2,39-2,56 (2H, м, CH₂CH₂=CH₂), 3,46-3,53 (1H, м, Pro δ -H_AH_B), 3,78-3,87 (2H, м, Pro δ -H_AH_B и Gly α -H_AH_B), 4,09 (1H, д, *J* 17,2, Gly α -H_AH_B), 5,16-5,20 (2H, м, CH=CH₂), 5,73-5,84 (1H, м, CH=CH₂) и 7,17 (1H, ушир.с, N-H); δ C (100 МГц, CDCl₃) 20,1 (CH₂, Pro γ -C), 34,1 (CH₂, Pro β -C), 41,7 (CH₂,

CH₂CH₂=CH₂), 44,9 (CH₂, Proδ-C), 46,4 (CH₂, Glyα-C), 67,2 (четв., Proα-C), 120,9 (CH₂, CH=CH₂), 131,0 (CH, CH=CH₂), 163,4 (четв., NCO) и 171,7 (четв., CONH); m/z (EI+) 195,1132 (M⁺. C₁₀H₁₅N₂O₂ требует 195,1134).

Пример 4: Синтез (8aS)-метил-спиро[циклопентан-1,3(4H)-тетрагидропирроло[1,2-a]пирозин]-1,4(2H)-диона (циклический циклопентил-G-2-MeP) Формула III

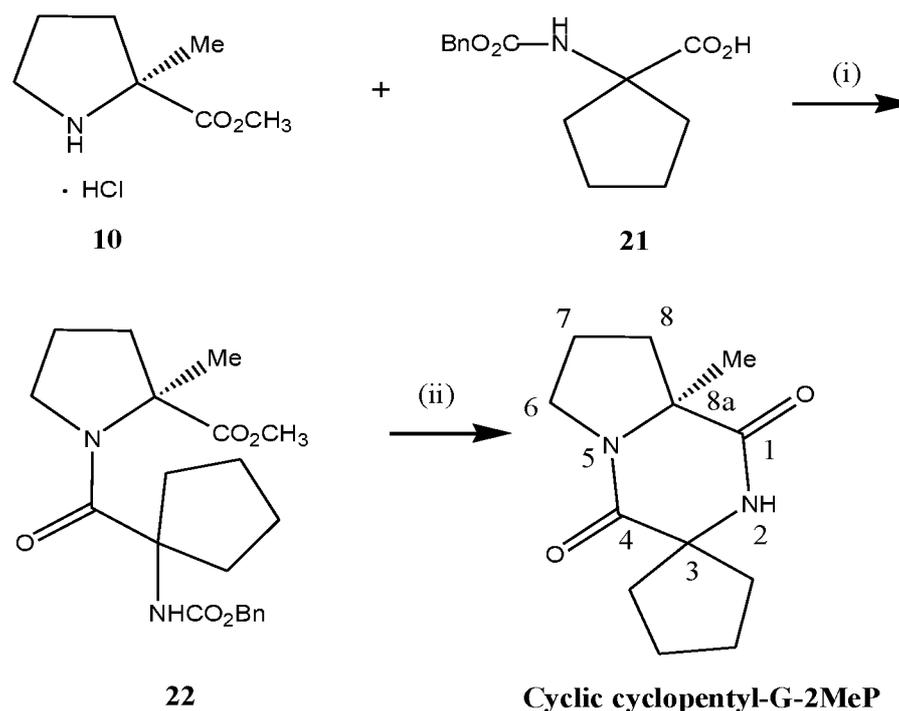


Схема 4: Реагенты, условия и выходы: (i) Et₃N, HOAt, CIP, 1,2-дихлорэтан, 83°C, N₂, 19 ч (23%); (ii) 10% Pd/C, CH₃OH, КТ, 17 ч (65%).

***N*-бензилоксикарбонил-1-аминоциклопентан-1-карбоновая кислота (21)**

Раствор бензилхлорформиата (0,29 г, 1,1 ммоль) в диоксане (2,5 см³) по каплям добавляли к раствору 1-аминоциклопентанкарбоновой кислоты (Fluka) (0,20 г, 1,54 ммоль) и карбоната натрия (0,49 г, 4,64 ммоль) в воде (5 см³) при 0°C. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи и реакционную смесь промывали эфиром. Водный слой подкисляли 2М соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и удаляли растворитель с получением карбамата **21** (0,253 г, 62%) в виде масла, затвердевающего при стоянии. Карбамат **21**

представляет собой смесь конформеров 70:30, как было показано с помощью анализа ^1H ЯМР (соотношение было оценено по интегрированию резонансов при δ 5,31 и 7,29-7,40, отнесенных к протонам N-H мажорных и минорных конформеров, соответственно): т.пл. 70-80°C (лит. 1 82-86°C, этилацетат, петролейный эфир); δH (400 МГц; CDCl_3 ; Me_4Si) 1,83 (4H, ушир.с, 2 x циклопентил- H_2), 2,04 (2H, ушир.с, циклопентил- H_2), 2,20-2,40 (2H, м, циклопентил- H_2), 5,13 (2H, ушир.с, OCH_2Ph), 5,31 (0,7H, ушир.с, N-H) и 7,29-7,40 (5,3H, м, Ph и N-H*); δC (100 МГц; CDCl_3) 24,6 (CH_2 , циклопентил-С), 37,5 (CH_2 , циклопентил-С), 66,0 (четв., циклопентил-С), 66,8 (CH_2 , OCH_2Ph), 128,0 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 136,1 (четв., Ph), 155,8 (четв., NCO_2) и 179,5 (четв., CO_2H).

Метил N-бензилоксикарбонилциклопентил-глицил-L-2-метилпролинат (22)

Сухой триэтиламин (0,19 cm^3 , 1,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору гидрохлорида **10** (78 мг, 0,43 ммоль), карбоновой кислоты **21** (0,15 г, 0,56 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазола (Acros) (15 мг, 0,11 ммоль) в сухом 1,2-дихлорэтаноле (24 cm^3) в атмосфере азота при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния гексафторфосфат (CIP) (Aldrich) (0,12 г, 0,43 ммоль) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 19 ч, затем последовательно промывали 10%-ным водным раствором хлористоводородной кислоты (30 cm^3) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30 cm^3), высушивали (MgSO_4), фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Очистка полученного остатка колоночной флэш-хроматографией (60% этилацетат-гексан) дала на выходе амид **22** (39 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. Анализ ^{13}C ЯМР показал, что амид **22** существует в виде *транс:цис*-смеси конформеров карбамата в соотношении 3:1 (соотношение оценено по относительным интенсивностям резонансов при δ 154,1 и 155,7, отнесенных к карбамат-карбонильным С-атомам мажорных и минорных конформеров соответственно): т.пл. 200-203°C; $[\alpha]_D$ -54,5 (*c* 1,52 в CH_2Cl_2); $\nu_{\text{макс.}}$ (пленка)/ cm^{-1} 3432, 3239, 3042, 2953, 1736, 1712, 1627, 1540, 1455, 1417, 1439, 1374, 1282, 1256, 1216, 1194, 1171, 1156, 1136, 1100, 1081, 1042, 1020, 107, 953, 917, 876, 756 и 701; δH (400 МГц, CDCl_3) 1,33-1,53 (3H, ушир.м, $\text{Pro}\alpha\text{-CH}_3$), 1,62-2,20 (11H, м, $\text{Pro}\beta\text{-H}_2$, $\text{Pro}\gamma\text{-H}_2$ и 7 x циклопентил- H), 2,59-2,71 (1H, ушир.м, 1 x циклопентил- H), 3,31-3,42 (1H, ушир.м, $\text{Pro}\delta\text{-H}_A\text{H}_B$), 3,58-3,79 (4H, ушир.м, OCH_3 и $\text{Pro}\delta\text{-H}_A\text{H}_B$), 4,92-5,17 (3H, м, N-H и OCH_2Ph) и 7,27-7,42 (5H, с, Ph); δC (100 МГц, CDCl_3) 21,7 (CH_3 , $\text{Pro}\alpha\text{-CH}_3$), 24,1* (CH_2 , циклопентил-С), 24,2 (CH_2 , циклопентил-С), 24,4 (CH_2 , $\text{Pro}\gamma\text{-C}$), 24,5 (CH_2 , циклопентил-С), 36,4 (CH_2 , циклопентил-С), 37,1 (CH_2 , циклопентил-С), 37,2* (CH_2 ,

циклопентил-С), 37,7 (CH₂, Proβ-С), 38,2* (CH₂, циклопентил-С), 48,5 (CH₂, Proδ-С), 52,1 (CH₃, OCH₃), 66,6 (CH₂, OCH₂Ph), 66,9 (четв., Proα-С), 67,2 (четв., Glyα-С), 127,8 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 128,4 (CH, Ph), 136,6 (четв., Ph), 154,1 (четв., NCO₂), 155,7* (четв., NCO₂), 170,5 (четв., Gly-CO) и 174,7 (четв., CO₂CH₃); *m/z* (EI⁺) 388,1991 (M⁺. C₂₁H₂₈N₂O₅ требует 388,1998).

(8αS)-Метил-стиро[циклопентан-1,3(4H)-тетрагидротирроло[1,2-а]тиразин]-1,4(2H)-дион (**циклический циклопентил-G-2MeP**) **Формула III**

К раствору амида **22** (54 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (4,6 см³), добавляли 10% Pd на активированном угле (2,2 мг, 0,021 ммоль) и сосуд продували газообразным водородом. Полученную суспензию энергично перемешивали в атмосфере водорода в течение 17 ч, затем фильтровали через слой Celite™ с метанолом (15 см³). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением желтого полутвердого вещества, которое очищали колоночной флэш-хроматографией с обращенной фазой C18 (0-10% CH₃CN/H₂O; градиентное элюирование) с получением **циклического циклопентил-G-2MeP** (20 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества: т.пл. 160-163°C; [α]_D -97,9 (*c* 1,61 в CH₂Cl₂); пмакс. (пленка)/см⁻¹ 3429, 2956, 2928, 2856, 1667, 1643, 1463, 1432, 1373, 1339, 1254, 1224, 1175, 1086, 1048, 976, 835, 774 и 730; δH (300 МГц, CDCl₃) 1,47 (3H, ушир.с, 8α-CH₃), 1,56-2,19 (11H, м, 8-H₂, 7-H₂ и 7 х циклопентил), 2,58-2,67 (1H, ушир.м, 1 х циклопентил), 3,48-3,56 (1H, м, 6-*HANB*), 3,72-3,82 (1H, м, 6-*HANB*) и 6,56 (1H, ушир.с, N-H); δC (75 МГц, CDCl₃) 19,9 (CH₂, 7-С), 24,6 (CH₂, циклопентил), 24,92 (CH₃, 8α-CH₃), 24,93 (CH₂, циклопентил), 36,0 (CH₂, 8-С), 38,7 (CH₂, циклопентил), 41,9 (CH₂, циклопентил), 44,8 (CH₂, 6-С), 64,3 (четв., 8α-С), 66,8 (четв., 3-С), 168,3 (четв., 4-С) и 172,2 (четв., 1-С); *m/z* (EI⁺) 222,1369 (M⁺. C₁₂H₁₈N₂O₂ требует 222,1368).

Модель на животных и клинические исследования

Следующие фармакологические исследования, описанные ниже, демонстрируют эффективность циклического G-2-AllylP в ослаблении симптомов синдрома Прадера-Вилли (СПВ). Они не имеют ограничительного характера, и другие композиции и способы по данному изобретению могут быть разработаны без излишних экспериментов. Все эти композиции и способы считаются частью настоящего описания сущности изобретения. Все следующие эксперименты проводились с использованием протоколов, разработанных в соответствии с руководящими принципами, одобренными

Комитетом по контролю этических норм обращения с животными Университета Чили или аналогичными регулирующими органами.

Пример 5: Доставка cG2-AllylP в мозг после перорального введения

В исследовании *in vivo* самцы крыс линии Спрег-Доули (Sprague Dawley) (в возрасте 14 недель) получали однократную дозу cG-2-AllylP, либо 100 мг/кг, либо 200 мг/кг через пероральный желудочный зонд. Спинномозговую жидкость (СМЖ) и цельную кровь собирали через 1,5 и 4 часа после введения дозы, а ткань головного мозга собирали через 4 часа после введения дозы для оценки воздействия cG-2-AllylP. В приведенной ниже **Таблице 1** показаны уровни cG-2-AllylP в крови, СМЖ и головном мозге, а также уровни в СМЖ и крови через 1,5 часа после введения дозы.

Таблица 1

Концентрация cG-2-AllylP в СМЖ, крови и головном мозге крыс дикого типа			
	Средний объём потребления исследуемого препарата		
Доза	100 мг/кг	200 мг/кг	200:100 мг/кг
1,5 часа после введения дозы			
СМЖ	40,4 мкг/мл	82,2 мкг/мл	2,03:1
Кровь	58,5 мкг/мл	116,0 мкг/мл	1,98:1
4 часа после введения дозы			
СМЖ	11,0 мкг/мл	24,7 мкг/мл	2,25:1
Кровь	15,6 мкг/мл	34,2 мкг/мл	2,19:1
Мозг	22,6 мкг/мл	37,0 мкг/мл	1,63:1
СМЖ = спинномозговая жидкость.			

Отмечалось приблизительно пропорциональное увеличение концентрации cG-2-AllylP в крови и СМЖ через 1,5 часа и в крови, СМЖ и головном мозге через 4 часа после однократного перорального введения дозы. Через 4 часа после введения дозы концентрация cG-2-AllylP в крови и ткани головного мозга была примерно эквивалентной.

Пример 6: Эффекты cG-2-AllylP в мышинной модели синдрома Прадера-Вилли

А. Мышиная модель C57BL/6- Magel2tm1Stw/J Jackson's Stock No: 009062

Мышиный локус 7qB4/B5 (синтетический с участком Прадера-Вилли в положении

хромосомы 15q11-q13 у человека) охватывает кластер отцовски экспрессируемых импринтинговых генов *Magel2*, *Ndn*, *Mktn3* и *Peg12*. Поскольку материнский импринтинг подавляет аллель *Magel2*, только наследуемый по отцовской линии аллель *Magel2* экспрессируется. Гетерозиготных самок скрещивали с самцами дикого типа (или инбредными самцами C57BL/6J) для поддержания линии; так как полученное потомство не будет иметь аномального фенотипа. Для получения потомства "с нулевым *Magel2*" (как материнский, так и отцовский аллели *Magel2* нефункциональны), самок дикого типа скрещивали с гетерозиготными самцами; допуская материнскую передачу импринтингового/сайленсированного аллеля дикого типа и отцовскую передачу аллеля *Magel2-lacZ* (нулевого). У мышей с нулевым *Magel2* нарушен циркадный ритм и метаболизм, общая активность, потребление пищи, вес до отлучения от матери и фертильность у обоих полов, а также повышенное ожирение после отлучения от матери и измененное поведение. Мыши с нулевым *Magel2* на этом генетическом фоне C57BL/6J резюмируют синдром Прадера-Вилли. Поскольку генетическая мутация у животных с нулевым *Magel2* такая же, как мутация у людей, исследования на мышах с нулевым *Magel2* позволяют разумно предсказать эффекты соединений на человека.

Б. Экспериментальный план

Эксперименты *in vivo* проводились на мышах C57BL/6-Magel2tm1Stw/J (с нулевым *Magel2*) в возрасте P60 и их однопометниках дикого типа во время световой фазы (однопометники, которые были дикого типа для *Magel2*, использовались в качестве контроля). В исследованиях 1 и 2 использовали по десять мышей в экспериментальной группе и по шесть мышей в группе исследования 3. В исследовании 1: мышей C57BL/6-Magel2tm1Stw/J (с нулевым *Magel2*) оценивали по поведенческим анализам. В исследовании 2 была проверена эффективность cG-2-AllylP в лечении ожирения и уровней инсулина у мышей с нулевым *Magel2*. В исследовании 3 проверяли уровень ИФР-1 у мышей с нулевым *Magel2*. Поскольку люди имеют такую же генетическую аномалию, исследования на мышах с нулевым *Magel2* являются обоснованными прогнозами эффектов соединений Формул I, II, III и IV у людей с синдромом Прадера-Вилли.

Эксперименты проводились в соответствии с требованиями Закона Великобритании о животных (научные процедуры) 1986 года.

Мышей содержали в пластиковых клетках (35 × 30 × 12 см), по пять штук в каждой, и приучали к помещениям для животных не менее недели перед началом теста.

Комнатная температура ($21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), относительная влажность ($55\% \pm 5\%$), 12-часовой цикл чередования света и темноты (свет включали с 7:00 до 19:00) и воздухообмен (16 раз в час) контролировались автоматически. Животные имели свободный доступ к кормовым гранулам, имеющимся в продаже, и воде.

Тестирование проводили в световую фазу суточного цикла, при этом порядок тестирования определялся принципом проведения наиболее стрессовых тестов в последнюю очередь. Анализы были разработаны для воспроизведения и расширения исходной поведенческой характеристики мышей с нулевым *Magel2*. Мышам с нулевым *Magel2* и контрольным мышам дикого типа (WT) вводили дозу один раз в сутки в течение 6 недель до тестирования и тестировали через 30 минут после введения дозы сG-2-AllylP (NNZ2591). Группы наблюдения и матрица лечения описаны в **Таблице 2** ниже.

Таблица 2

Матрица лечения			
№ группы	Экспериментальная группа	Способ введения	Н
1	WT + носитель	желудочный зонд	10
2	С нулевым <i>Magel2</i> + носитель	желудочный зонд	10
3	WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	желудочный зонд	10
4	С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	желудочный зонд	10
5	WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	желудочный зонд	10
6	С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	желудочный зонд	10
WT = контроль однопометников дикого типа.			

TransnetXY (www.transnetyx.com/). TRANSNETYX, INC., 8110 Cordova Rd. Suite 119, Cordova, TN 38016, USA, использовали для генотипирования.

Все эксперименты проводились со слепым отношением экспериментатора к генотипу и медикаментозному лечению. Отдельные исследователи готовили и кодировали дозирующие растворы, распределяли мышей по экспериментальным группам в рамках исследования, вводили дозы животным и собирали поведенческие данные.

Пример 6а: Гипоактивность в открытом поле

Чтобы оценить, эффективен ли сG-2-AllylP для лечения гипоактивности при СПВ, были проведены исследования в открытом поле. Мыши с нулевым *Magel2* были менее

активны в открытом поле по сравнению с однопометниками дикого типа (WT), что отражает сниженную способность к физическим упражнениям.

Результаты экспериментов по измерению пройденного расстояния и времени, проведенного в активном состоянии, показаны на **Фиг. 2** и **Фиг. 3** соответственно.

Относительное пройденное расстояние или время, проведенное в активном состоянии, показано по вертикальной оси, а среднее значение для каждой экспериментальной группы показано по горизонтальной оси. Передвижение мышей дикого типа (WT), которым вводили только носитель (левый столбец), принималось за 100% или 100 %-ю активность. Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие только носитель (второй левый столбец), показали значительно меньшее пройденное расстояние и время, проведенное в активном состоянии. Все группы, получавшие сG-2-AllylP в дозе 100 мг/кг или 200 мг/кг, были неотличимы от группы WT, получавшей носитель, что указывает на то, что либо 100 мг/кг, либо 200 мг/кг, нормализовали гипоактивность от легкой до умеренной степени у мышей с нулевым *Magel2* и не оказали влияния на мышей WT.

Открытое поле (гипоактивность) - пройденное расстояние

ANOVA = дисперсионный анализ; нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа;

**** = $p < 0,00001$

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	123,3
P-значение	<0,0001
Сводные P-значения	****
Значительная разница между средними значениями ($P < 0,05$)?	Да
R-квадрат	0,9195

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме P-значения

WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,9788
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,9809
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	****	<0,0001

С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	****	<0,0001
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,3635
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,1314
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	>0,9999

Открытое поле (гипоактивность) – подвижность

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	116,3
P-значение	<0,0001
Сводные P-значения	****
Значительная разница между средними значениями (P<0,05)?	Да
R-квадрат	0,9150

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме P-значение

WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,8254
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,5929
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,9993
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,1754
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,1095

Пример 6b : Строительство гнезда

Для мелких грызунов гнезда важны для сохранения тепла, а также для размножения и укрытия. Строительство гнезда – это деятельность, необходимая мышам для выращивания потомства, и показатель социальной адаптации и повседневной активности. Как правило, изменения в гнездовом поведении, такие как неспособность построить гнездо, указывают на изменение здоровья или благополучия. Гнездовое поведение чувствительно ко многим генетическим мутациям, лежащим в основе патологических болезненных состояний.

Гнездовое поведение нарушено у мышей с нулевым *Magel2*. Поэтому, чтобы определить, может ли сG-2-AllylP восстановить качество строительства гнезда, была проведена серия исследований. Результаты показаны на **Фиг. 4**. По вертикальной оси показано качество строительства гнезда по шкале от 1 до 5, а по горизонтальной оси показано среднее значение для каждой экспериментальной группы.

Мыши дикого типа, получавшие носитель, демонстрировали качество строительства гнезда около 5 (левый столбец). Напротив, мыши с нулевым *Magel2*, получавшие только носитель (второй столбец слева), строили гнезда значительно более низкого качества. Все группы, получавшие сG-2-AllylP как в дозе 100 мг/кг, так и в дозе 200 мг/кг, были неотличимы от группы WT, что указывает на то, что любая доза нормализовала нарушения при строительстве гнезда у мышей с нулевым *Magel2* и не оказала влияния на мышей WT.

Строительство гнезда

ANOVA = дисперсионный анализ; нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа;

**** = $p < 0,00001$

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	124,3
P-значение	<0,0001
Сводные P-значения	****
Значительная разница между средними значениями (P<0,05)?	Да
R-квадрат	0,9201

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме P-значение

WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,9993
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,9993
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ 2591 (100 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ 2591 (200 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,9993
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ 2591 (100 мг/кг)	нз	>0,9999
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,9993

Пример 6с : Социальные предпочтения и взаимодействие

Люди с синдромом Прадера-Вилли демонстрируют дефицит социального поведения по сравнению с людьми без синдрома Прадера-Вилли. Было проведено два теста для оценки дефицита социального поведения у мышей с нулевым *Magel2*.

Тест социального предпочтения путем деления измеряет предпочтение, проявленное к объекту по сравнению со знакомой мышью. Результаты теста показаны на **Фиг. 5**. Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие только носитель (второй левый столбец), демонстрировали значительно большее время предпочтения по отношению к объекту по сравнению со знакомой мышью, чем мыши дикого типа (WT), получавшие только носитель (левый столбец). Все группы, получавшие сG-2-AllylP либо в дозе 100 мг/кг, либо 200 мг/кг, были неотличимы от группы WT, получавшей носитель, что указывает на то, что либо 100 мг/кг, либо 200 мг/кг, нормализовали этот дефицит социального поведения у мышей с нулевым *Magel2* и не оказали влияния на мышей дикого типа.

Социальные предпочтения

ANOVA = дисперсионный анализ; нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа;

**** = $p < 0,00001$

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	44,93
---	-------

Р-значение	<0,0001
Сводные Р-значения	****
Значительная разница между средними значениями (P<0,05)?	Да
Р-квадрат	0,8062

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме Р-значение

WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	>0,9999
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг /кг)	нз	>0,9999
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	****	<0,0001
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	>0,9999
С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	*	0,0380
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,0975
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	>0,9999

Тест социального взаимодействия путем обнюхивания измеряет количество случаев обнюхивания. Результаты теста показаны на **Фиг. 6**. Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие только носитель (второй левый столбец), демонстрировали значительно меньше случаев обнюхивания, чем мыши дикого типа (WT), получавшие только носитель (левый столбец). Все группы, получавшие сG-2-AllylP в дозе либо 100 мг/кг, либо 200 мг/кг, были неотличимы от группы WT, получавшей носитель, что указывает на то, что либо 100 мг/кг, либо 200 мг/кг, нормализовали этот дефицит социального поведения у мышей с нулевым *Magel2* и не оказали влияния на мышей дикого типа.

Социальное взаимодействие

ANOVA = дисперсионный анализ; нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа;

**** = $p < 0,00001$

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	43,86
P-значение	<0,0001
Сводные P-значения	****
Значительная разница между средними значениями ($P < 0,05$)?	Да
R-квадрат	0,8024

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме P-значение

WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	>0,9999
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	>0,9999
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,0665
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,0749
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	>0,9999

Пример 6d : Распознавание нового объекта (NOR)

Тест NOR используется для оценки когнитивных функций, основанных на склонности мышей тратить больше времени на изучение нового объекта, чем знакомого объекта. Мыши с нулевым *Magel2* не различают известные и новые объекты. Результаты теста NOR показаны на **Фиг.7**. Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие только носитель (второй левый столбец), показали значительно меньшее время, проведенное с новым объектом, чем мыши дикого типа (WT), получавшие только носитель (левый столбец). Все группы, получавшие сG-2-AllylP в дозе либо 100 мг/кг, или 200 мг/кг, были неотличимы от группы WT, получавшей носитель, что указывает на то, что либо 100 мг/кг, либо 200 мг/кг, нормализовали этот когнитивный дефицит у мышей с нулевым *Magel2* и не оказали влияния на мышей дикого типа.

Распознавание нового объекта

ANOVA = дисперсионный анализ; нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа;

**** = $p < 0,00001$

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	12,63
P-значение	<0,0001
Сводные P-значения	****
Значительная разница между средними значениями ($P < 0,05$)?	Да
R-квадрат	0,5391

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме P-значение

WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,9152
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,6436
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	***	0,0003
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	****	<0,0001

С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,4749
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,4749
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,9998

Пример 6е : Приподнятый крестообразный лабиринт

Тест "Приподнятый крестообразный лабиринт" используется для оценки поведения, связанного с тревожностью. Здоровые мыши предпочитают находиться в закрытых руках, а не в открытых. Время, проведенное в открытых рукавах для каждой группы, показано на **Фиг. 8**. Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие только носитель (второй левый столбец, **Фиг. 8**), показали значительно большее время, проведенное в открытых рукавах, чем мыши дикого типа (WT), получавшие только носитель (левый столбец). Все группы, получавшие сG-2-AllylP либо в дозе 100 мг/кг, либо в дозе 200 мг/кг, были неотличимы от группы WT, получавшей носитель, что указывает на то, что либо 100 мг/кг, либо 200 мг/кг, нормализовали этот дефицит у мышей с нулевым *Magel2* и не оказали влияния на мышей дикого типа.

Приподнятый крестообразный лабиринт (время, проведенное в открытом рукаве)

ANOVA = дисперсионный анализ; нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа;

**** = $p < 0,00001$

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	106,5
P-значение	<0,0001
Сводные P-значения	****
Значительная разница между средними значениями ($P < 0,05$)?	Да
R-квадрат	0,908

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме P-значение

WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
---	------	---------

WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	>0,9999
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,9997
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	****	<0,0001
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,0875
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,9991

Пример 6f: Эффективность сG-2-AllylP при лечении ожирения и гормональных нарушений у мышей с нулевым *Magel2*

Синдром Прадера-Вилли связан с метаболическими и гормональными нарушениями у человека. Мыши с нулевым *Magel2* повторяют некоторые метаболические и гормональные аспекты людей с синдромом Прадера-Вилли. Были проведены эксперименты, чтобы определить, может ли сG-2-AllylP оказывать нормализующий эффект на метаболические и гормональные аспекты.

В то время как самцы мышей с нулевым *Magel2* демонстрируют аналогичную кривую увеличения массы тела в возрасте от 6 до 18 недель по сравнению с контрольными однопометниками дикого типа, у самок мышей с нулевым *Magel2* с течением времени наблюдается значительное увеличение массы тела. Поскольку у самок мышей с нулевым *Magel2* наблюдается значительное увеличение массы тела по сравнению с контрольными однопометниками дикого типа, для этого исследования использовали самок мышей с нулевым *Magel2*.

А. Влияние сG-2-AllylP на массу жировой ткани у мышей с нулевым *Magel2*

Измеряли среднюю массу жировой ткани в каждой экспериментальной группе, как показано на **Фиг. 9**. Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие только носитель (второй левый столбец), показали значительно более высокую жировую массу, чем мыши дикого типа (WT), получавшие только носитель (левый столбец). Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие сG-2-AllylP (200 мг/кг), были неотличимы от группы WT, что указывает на то, что эта доза нормализовала содержание жировой ткани в организме мышей с нулевым *Magel2*. Влияния на мышей дикого типа, получавших сG-2-AllylP, не наблюдалось.

Влияние на массу жировой ткани

ANOVA = дисперсионный анализ; нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа;

**** = $p < 0,00001$

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	13.49
P-значение	<0,0001
Сводные P-значения	****
Значительная разница между средними значениями ($P < 0,05$)?	Да
R-квадрат	0,6921

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме P-значение

Критерий множественных сравнений Сидака	Резюме	P-значение
WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	>0,9999
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	>0,9999
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,5655
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	****	<0,0001
С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	**	0,0044
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	**	0,0019
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	>0,9999

В. Влияние сG-2-AllylP на уровни инсулина у мышей с нулевым *Magel2*

Инсулин измеряли для каждой группы. Результаты показаны в **Таблице 3** ниже. У мышей с нулевым *Magel2*, получавших только носитель, наблюдались значительно более высокие уровни инсулина, чем у мышей дикого типа (WT), получавших только носитель. Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие сG-2-AllylP (200 мг/кг), были неотличимы от группы WT, что указывает на то, что эта доза нормализовала уровень инсулина у мышей с нулевым *Magel2*. Влияния на мышей дикого типа, получавших сG-2-AllylP, не наблюдалось.

Таблица 3

Измерение	WT (среднее значение ± стандартная погрешность среднего)	С нулевым <i>Magel2</i> (среднее значение ± стандартная погрешность среднего)	WT + NNZ2591 100 мг/кг (среднее значение ± стандартная погрешность среднего)	С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 100 мг/кг (среднее значение ± стандартная погрешность среднего)	WT + NNZ2591 200 мг/кг (среднее значение ± стандартная погрешность среднего)	С нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 200 мг/кг (среднее значение ± стандартная погрешность среднего)
Инсулин (пМ)	110	173 (p<0,005)	112	143 (p<0,005)	115	119 (нз)

нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа.

Пример 6g: Уровень ИФР-1 у мышей с нулевым *Magel2*

Синдром Прадера-Вилли может быть связан с изменением уровня ИФР-1 у человека. Уровень циркулирующего ИФР-1 измеряли в каждой группе, как показано на **Фиг. 10**. Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие только носитель (второй левый столбец), показали значительно более низкий циркулирующий ИФР-1, чем мыши дикого типа (WT), получавшие только носитель (левый столбец). Мыши с нулевым *Magel2*, получавшие сG-2-AllylP (200 мг/кг), были неотличимы от группы WT, что указывает на то, что эта доза нормализовала уровни циркулирующего ИФР-1 у мышей с нулевым *Magel2*. Влияния на мышей дикого типа, получавших сG-2-AllylP, не наблюдалось.

Уровень ИФР-1

ANOVA = дисперсионный анализ; нз = незначимый; WT = контроль однопометников дикого типа;

**** = p<0,00001

Резюме дисперсионного анализа (ANOVA)

F	66,7
P-значение	0,0001
Сводные P-значения	****
Значительная разница между средними значениями (P<0,05)?	Да
R-квадрат	0,9175

Критерий множественных сравнений Сидака

Резюме P-значение

WT + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + носитель	****	<0,0001
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (100 мг/кг)	нз	0,5987
WT + носитель по сравнению с WT + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,8436
WT + NNZ2591 (100 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	**	0,0042
WT + NNZ2591 (200 мг/кг) по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (200 мг/кг)	нз	0,4665
С нулевым <i>Magel2</i> + носитель по сравнению с нулевым <i>Magel2</i> + NNZ2591 (100 мг/кг)	****	<0,0001

Пример 7: Эффекты цикло-L-глицил-L-2-аллилпролина у людей с синдромом Прадера-Вилли

Способы

Для предлагаемого исследования набрали тридцать человек с синдромом Прадера-Вилли. Субъектами являются женщины и мужчины в возрасте от 4 до 20 лет (среднее значение = 12,1 стандартное отклонение = 4,4). У всех субъектов подтверждена потеря функции в участке 15q11-q13 на отцовской копии хромосомы 15, а также они соответствуют диагностическим критериям синдрома Прадера-Вилли, основанным на оценке поведенческих и соматических симптомов. Большинство субъектов (72%) получали рекомбинантный гормон роста человека (рчГР) во время скрининга. Субъекты были проинструктированы о том, что дозы сопутствующих лекарственных препаратов должны оставаться стабильными в течение как минимум шести недель до начала исследования.

Исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование с субъектами, рандомизированными 1:1:1 в группу плацебо, 6 мг/кг или 12 мг/кг цикло-L-глицил-L-2-аллилпролина следует вводить в виде жидкости для перорального применения два раза в сутки в течение восьмидесяти четырех дней.

Субъектов тестировали в начальный момент исследования (на исходном уровне) с использованием следующих инструментов: Hyperphagia Questionnaire for Clinical Trials (HQ-CT) (Опросник по гиперфагии для клинических испытаний), Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) (Шкала оценки общего клинического впечатления о тяжести), Caregiver Global Impression of Change (CaGI-I) (Шкала оценки общего впечатления об изменении со стороны лица, осуществляющего уход), Aberrant Behavior Checklist (ABC) and ABC Subscales (Опросник и дополнительные шкалы для оценки аберрантного поведения), Social Responsiveness Scale, the Repetitive Behavior Scale – Revised (RBS-R) (Шкала для оценки социальной отзывчивости, шкала для оценки повторяющегося поведения - пересмотренная), PWS Anxiety and Distress Questionnaire (PADQ) (Опросник для оценки тревожности и стресса при СПВ) и Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) (Шкала оценки обсессивно-компульсивных расстройств у детей Йеля-Брауна). Кроме того, на исходном уровне выполнялись следующие измерения: оценка содержания жировой ткани в организме (BFA), уровень глюкозы в крови натощак, липиды крови (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды), ИФР-1 в сыворотке (общий, связанный с ИФР-1, связывающим белком-3 [ИФРСБ-3]), инсулин натощак и гомеостатическая модель для оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR).

Эффект лечения цикло-L-глицил-L-2-аллилпролином анализируется путем проведения повторного ковариационного анализа (ANCOVA) изменений по сравнению с исходными показателями для каждого измерения плюс Clinical Global Impression of Change (CGI-I) (Шкала оценки общего клинического впечатления об изменении). Безопасность оценивается с использованием отчетов лиц, осуществляющих уход, о нежелательных явлениях, панели стандартных лабораторных тестов и электрокардиограмм (ЭКГ).

Ориентировочные результаты

Не будет различий в частоте нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, между плацебо и любой дозой, а также не будет связанной с проводимой терапией картины отклонений в лабораторных тестах или показателях ЭКГ. Все нежелательные

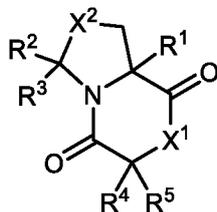
явления имеют короткую продолжительность и легкую степень тяжести. О серьезных нежелательных явлениях не сообщается. Все субъекты завершили исследование.

Анализ эффективности показал бы следующее:

- Дозозависимые, статистически значимые различия между активным препаратом и плацебо в отношении улучшения, измеренного с помощью CGI-I (Шкалы оценки общего клинического впечатления об изменении).
- Дозозависимая, статистически значимая разница в изменении по сравнению с исходным уровнем между активным препаратом и плацебо по Prader-Willi Distress Questionnaire (PADQ) (Опроснику для оценки тревожности и стресса при СПВ).
- Статистически значимая разница в изменении по сравнению с исходным уровнем по CY-BOCS (Шкале оценки обсессивно-компульсивных расстройств у детей Йеля-Брауна) между активным препаратом и плацебо.
- Дозозависимая, статистически значимая разница в изменении по сравнению с исходным уровнем между активным препаратом и плацебо в отношении свободного ИФР-1.
- Тенденции к снижению уровня глюкозы в крови натощак и массы жировой ткани в организме (BFA) между активным препаратом и плацебо.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синдрома Прадера-Вилли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства:



Формула I;

в котором:

X¹ выбирают из группы, состоящей из NR', O и S;

X² выбирают из группы, состоящей из CH₂, NR', O и S;

R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

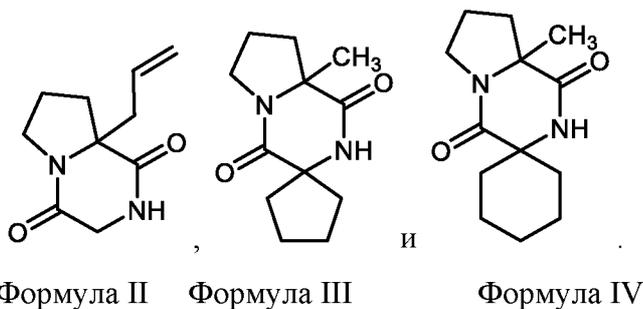
где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R² и R³, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой водород, R³ представляет собой водород и R⁴ представляет собой водород, тогда R⁵ не является бенzilом; и когда R¹ представляет собой водород, то по меньшей мере один из R² и R³ не является водородом.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, $-CH_3$ и $-CH_2CH_2CH_2$.
3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что R^2 выбирают из группы, состоящей из водорода и $-CH_3$.
4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода и $-CH_3$.
5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что X^1 представляет собой NH.
6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что X^2 выбирают из группы, состоящей из CH_2 и S.
7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что каждый из R^4 и R^5 представляет собой водород, или взятые вместе выбирают из группы, состоящей из $-CH_2-$, $(CH_2)_3-CH_2-$ и $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$.
8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из:



9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что соединение Формулы I представляет собой:



10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что лечение включает предупреждение или снижение вероятности или тяжести одного или нескольких симптомов синдрома Прадера-Вилли.

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что синдром Прадера-Вилли оценивают с помощью одного или нескольких клинических тестов, выбранных из группы, состоящей из генетического тестирования, ИФР-1 в сыворотке, общего ИФР-1, свободного ИФР-1, связанного (с ИФРСБ) ИФР-1, ИФР-1 в спинномозговой жидкости (СМЖ), общего ИФР-1, свободного ИФР-1, ИФРСБ в сыворотке, ИФРСБ-1, -2, -3, -4, -5, -6 в сыворотке, ИФРСБ в СМЖ, ИФРСБ-1, -2, -3, -4, -5, -6 в СМЖ, глюкозе крови, липидах крови (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды), гомеостатической модели для оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR), индекса массы тела (ИМТ) и оценки содержания жировой ткани в организме (BFA).

12. Способ по п.10 или п.11, отличающийся тем, что тяжесть симптома оценивают с использованием одного или нескольких клинических тестов, выбранных из группы, состоящей из Hyperphagia Questionnaire for Clinical Trials (HQ-CT) (Опросник по гиперфагии для клинических испытаний), Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) (Шкала оценки общего клинического впечатления о тяжести), Clinical Global Impression of Change (CGI-I) (Шкала оценки общего клинического впечатления об изменении), Caregiver Global Impression of Change (CaGI-I) (Шкала оценки общего впечатления об изменении со стороны лица, осуществляющего уход), Aberrant Behavior Checklist (ABC) and ABC Subscales (Опросник и дополнительные шкалы для оценки аберрантного поведения), Social Responsiveness Scale, the Repetitive Behavior Scale – Revised (RBS-R) (Шкала для оценки социальной отзывчивости, шкала для оценки повторяющегося поведения - пересмотренная), PWS Anxiety and Distress Questionnaire (PADQ) (Опросник для оценки тревожности и стресса при СПВ), Intestinal microbiota composition (16S or other sequencing method) (Состав микробиоты кишечника (16S или другой метод секвенирования), Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) (Шкала оценки обсессивно-компульсивных расстройств у детей Йеля-Брауна) и Montefiore Einstein Rigidity Scale-Revised-PWS (MERS-R-PWS) (Пересмотренная шкала оценки ригидности Монтефиоре-Эйнштейна-СПВ).

13. Способ по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что симптом или патологическое состояние, связанное с синдромом Прадера-Вилли, выбирают из группы, состоящей из ранней задержки развития, чрезмерного аппетита (гиперфагия), ожирения, диабета 2 типа, повышенного уровня инсулина в крови, метаболического синдрома, множественных эндокринных нарушений, гипотонии, гипогонадизма, нарушений сна, апноэ во сне, нарушений речи, снижения болевой чувствительности, плохого состояния костей, косоглазия, депигментации, снижения моторики желудочно-кишечного тракта, сколиоза, надпочечниковой недостаточности, судорог, гипотиреоза, гипогликемии, гипогонадотропного гипогонадизма, характерных черт лица, умственной отсталости от легкой до умеренной степени и нарушений обучаемости, когнитивного нарушения, нейроповеденческих расстройств, задержки умственного развития, когнитивной ригидности, повышенной тревожности, сильных вспышек гнева, обсессивно-компульсивного поведения, самоповреждающего поведения, психического заболевания, аутистической симптоматики и дефицита гормона роста (ДГР).

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что где соединение Формул I, II, III или IV вводят в комбинации с терапевтическим агентом.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из рекомбинантного человеческого гормона роста (рчГР), человеческого гормона роста, рекомбинантного человеческого ИФР-1 (рчИФР-1), ИФР-1, ИФР-2, любого ИФР-связывающего белка (ИФРСБ), ИФРСБ-3, инсулина, любого статина, любого подавителя аппетита, трансформирующего фактора роста- β 1, активина, фактора роста нервов, белка, связывающего гормон роста, основного фактора роста фибробластов, кислого фактора роста фибробластов, продукта гена *hst/Kfgr*, FGF-3, FGF-4, FGF-6, фактора роста кератиноцитов, андроген-индуцированного фактора роста, *int-2*, фактора роста фибробластов, гомологичного фактора-1 (FHF-1), FHF-2, FHF-3, FHF-4, фактора роста кератиноцитов 2, фактора активации глии, FGF-10, FGF-16, цилиарного нейротрофического фактора, фактора роста нервов головного мозга, нейротрофина 3, нейротрофина 4, костного морфогенетического белка 2 (BMP-2), нейротрофического фактора, полученного из линии глиальных клеток, зависящего от активности нейротрофического фактора, цитокинового фактора, ингибирующего лейкемию, онкостатина M, интерлейкина, α -интерферона, β -интерферона, γ -интерферона, консенсусного интерферона, ФНО- α , клонетиазола; кинуреновой кислоты,

Семакса, такролимуса, L-трео-1-фенил-2-деcanoиламиноз, 3-морфолино-1-пропанола, аналога адренорикотропина-(4-9) (ORG 2766), дизолципина [МК-801], селегилина, NPS1506, GV1505260, МК-801, GV150526, 2,3-дигидрокси-6-нитро-7-сульфоамилбензо(f)хиноксалина (NBQX), LY303070, LY300164 и антитела против MAdCAM-1 MECA-367.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что терапевтический агент представляет собой рекомбинантный гормон роста человека (рчГР).

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят перорально.

18. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что соединение Формул I, II, III или IV вводят в дозе от примерно 0,001 мг/кг до примерно 600 мг/кг включительно.

19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что субъектом является млекопитающее.

20. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что субъектом является человек.

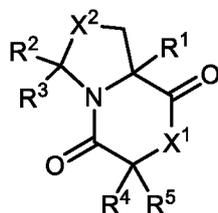
21. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что соединение Формул I, II, III или IV вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый эксципиент.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый эксципиент выбирают из группы, состоящей из связующих веществ, носителей, добавок, адъювантов, микроэмульсий, крупнозернистых эмульсий и жидких кристаллов.

23. Способ по п.21 или 22, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию получают в виде раствора для перорального применения, суспензии для перорального применения или порошка для приготовления раствора или суспензии для перорального применения.

24. Способ по п.21 или 22, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию получают в виде таблетки или капсулы.

25. Применение соединения Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, стереоизомера или пролекарства:



Формула I;

в котором:

X^1 выбирают из группы, состоящей из NR' , O и S;

X^2 выбирают из группы, состоящей из CH_2 , NR' , O и S;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R'$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R'$, $-C(NR')NR'R'$, алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

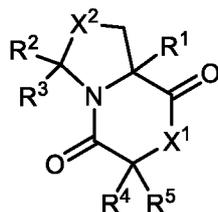
или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R^2 и R^3 , взятые вместе, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

при условии, что когда R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород, тогда R^5 не является бензилом; и когда R^1 представляет собой водород, то по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является водородом.

при изготовлении лекарственного препарата для лечения синдрома Прадера-Вилли.

26. Соединение Формул I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, стереоизомер или пролекарство:



Формула I;

в котором:

X¹ выбирают из группы, состоящей из NR', O и S;

X² выбирают из группы, состоящей из CH₂, NR', O и S;

R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый алкил, гетероалкил, алкенил, алкинил, 3-10-членный карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR', -SR', -NR'R', -NO₂, -CN, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'R', -C(NR')NR'R', алкила, гетероалкила, алкенила и алкинила;

где каждый R' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла;

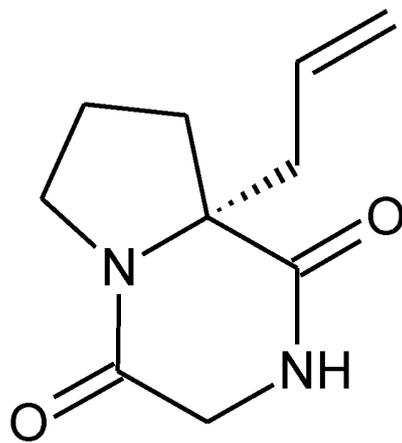
или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

или R² и R³, взятые вместе, представляют собой -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-, где n представляет собой целое число от 0 до 6;

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой водород, R³ представляет собой водород и R⁴ представляет собой водород, тогда R⁵ не является бензилом; и когда R¹ представляет собой водород, то по меньшей мере один из R² и R³ не является водородом;

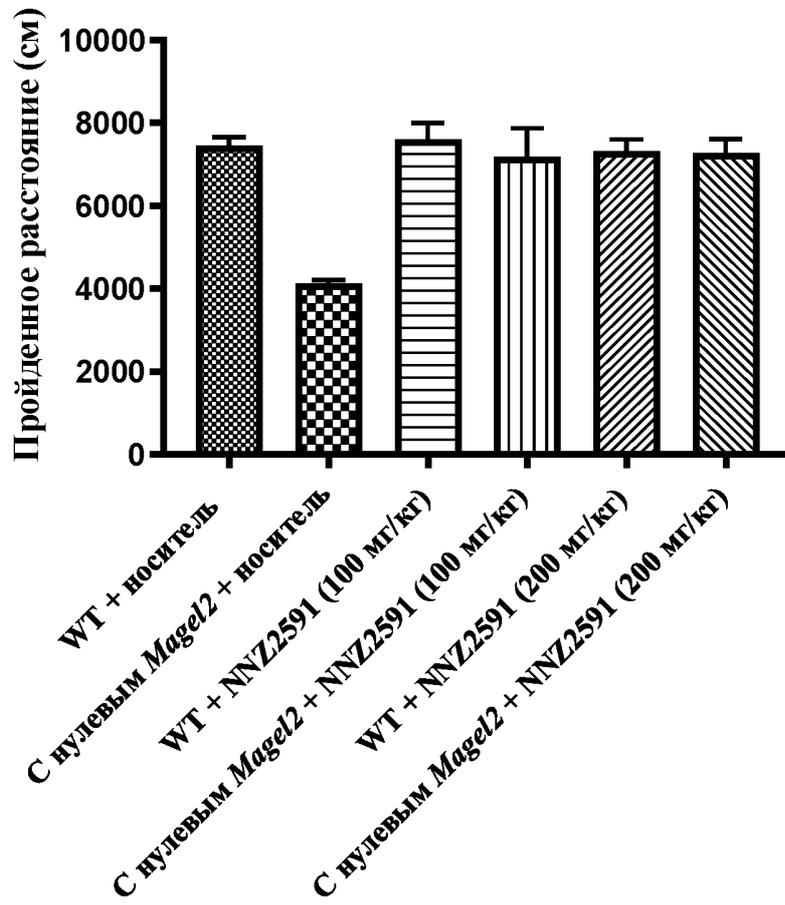
для применения при лечении синдрома Прадера-Вилли.

27. Применение соединения любой из Формул I, II, III или IV для лечения субъекта, страдающего синдромом Прадера-Вилли, как описано здесь.
28. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что указанным субъектом является человек.
29. Применение по любому из пп.25-27, отличающееся тем, что указанным субъектом является человеком.
30. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой сG-2-AllylP (Формула II) или циклический циклопентил-G-2-MeP (Формула III), или циклический циклогексил-G-2-MeP (Формула IV).
31. Способ по п.30, отличающийся тем, что указанное соединение получают в виде водного раствора.
32. Применение по любому из пп.25-27, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой сG-2-AllylP (формула II) или циклический циклопентил-G-2-MeP (Формула III), или циклический циклогексил-G-2-MeP (Формула IV).
33. Применение по п.32, отличающееся тем, что указанное соединение получают в виде водного раствора.
34. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что доза указанного соединения составляет от примерно 0,01 мг на кг массы тела (мг/кг) до примерно 1000 мг/кг включительно, альтернативно от примерно 0,1 мг/кг до примерно 500 мг/кг включительно, или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 200 мг/кг включительно, или примерно 0,01, или 0,1, или 1, или 10, или 20, или 50, или 75, или 100, или 500, или 1000, или 5000 мг/кг соответственно.



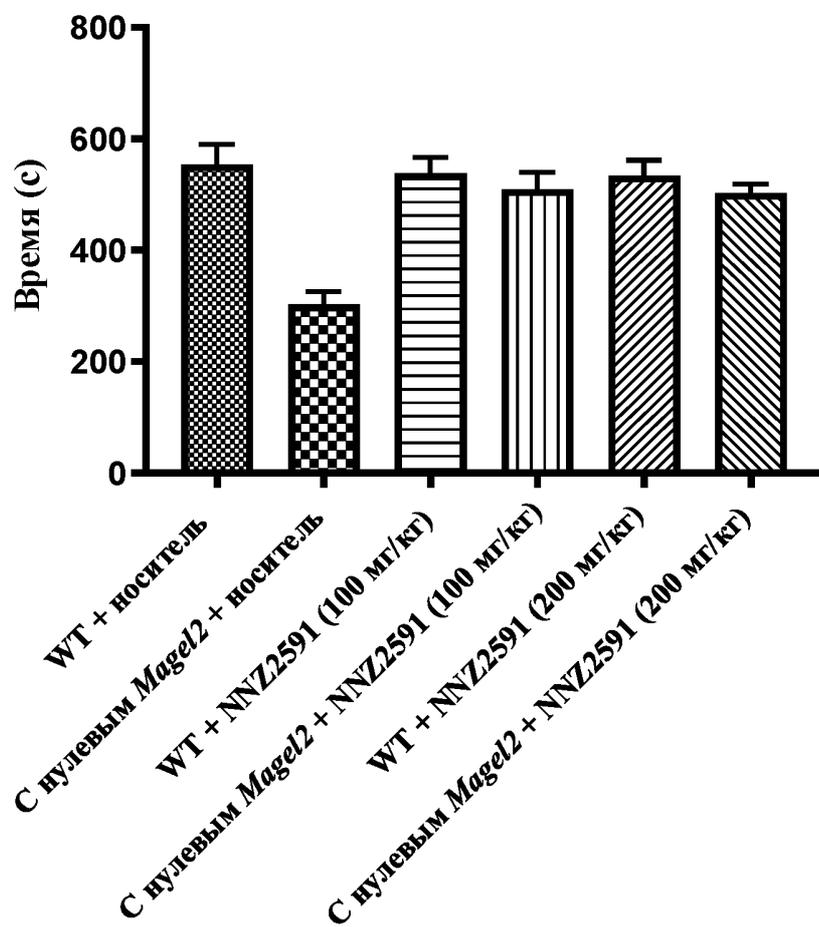
Фиг. 1

Открытое поле: пройденное расстояние



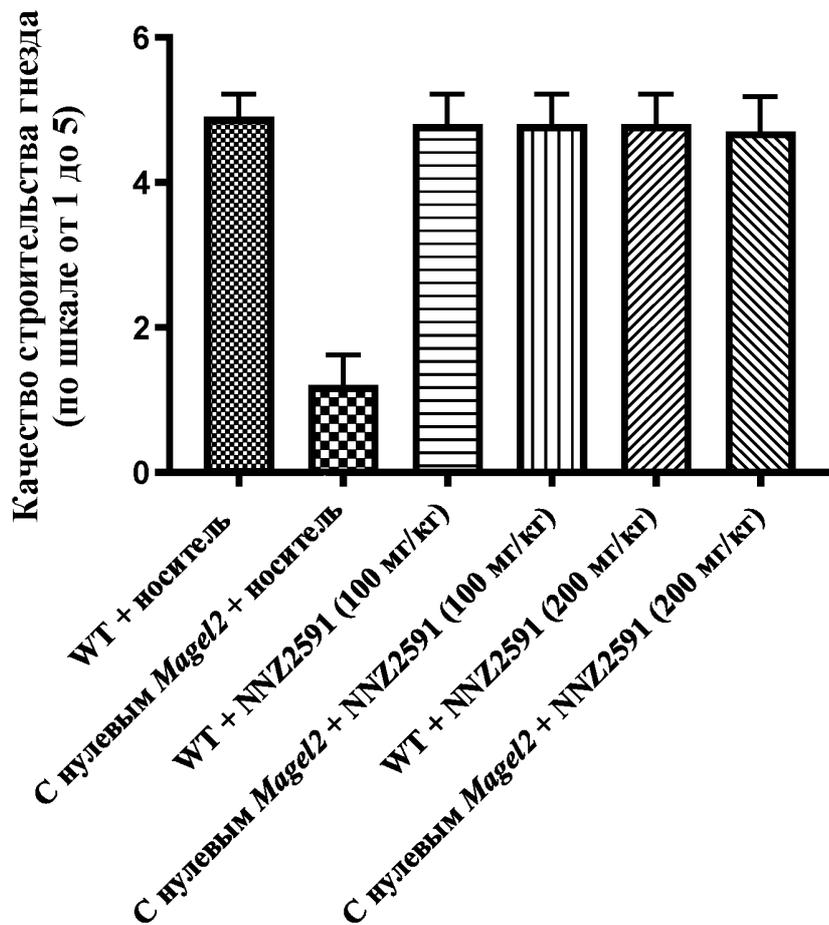
Фиг. 2

Активность



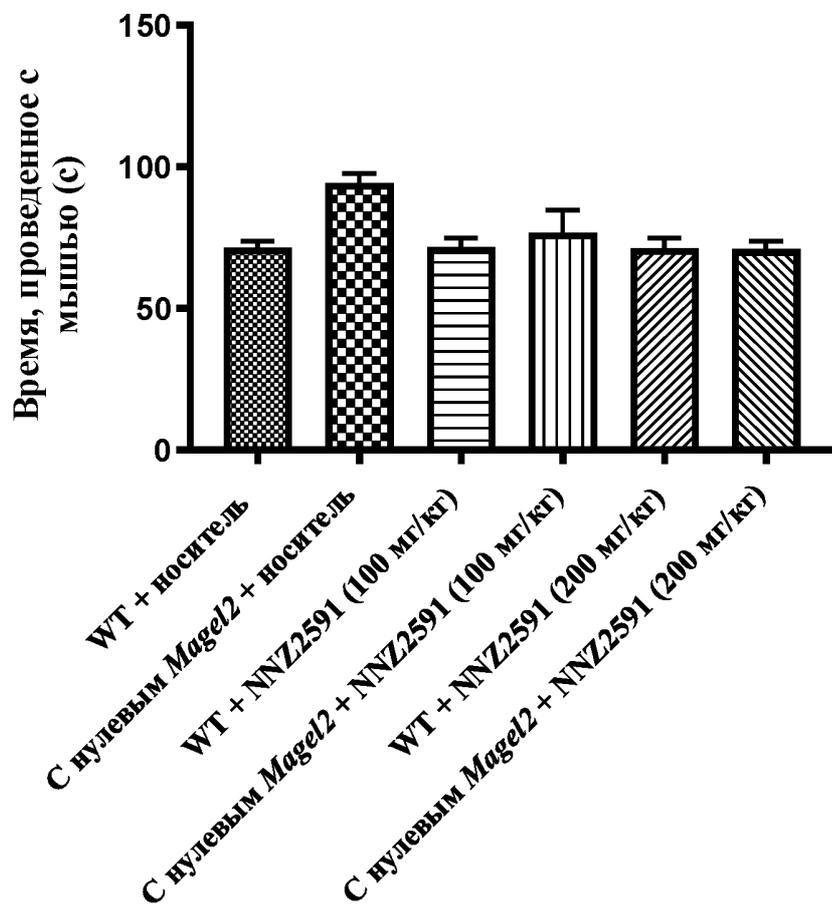
Фиг. 3

Строительство гнезда



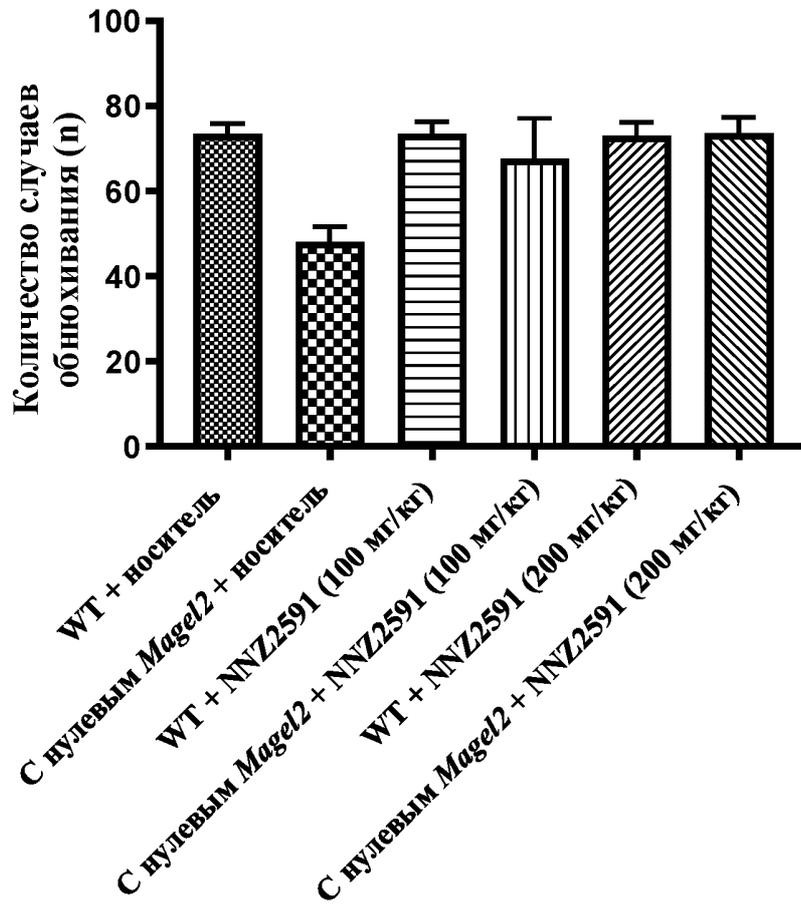
Фиг. 4

Социальные предпочтения: новая мышь



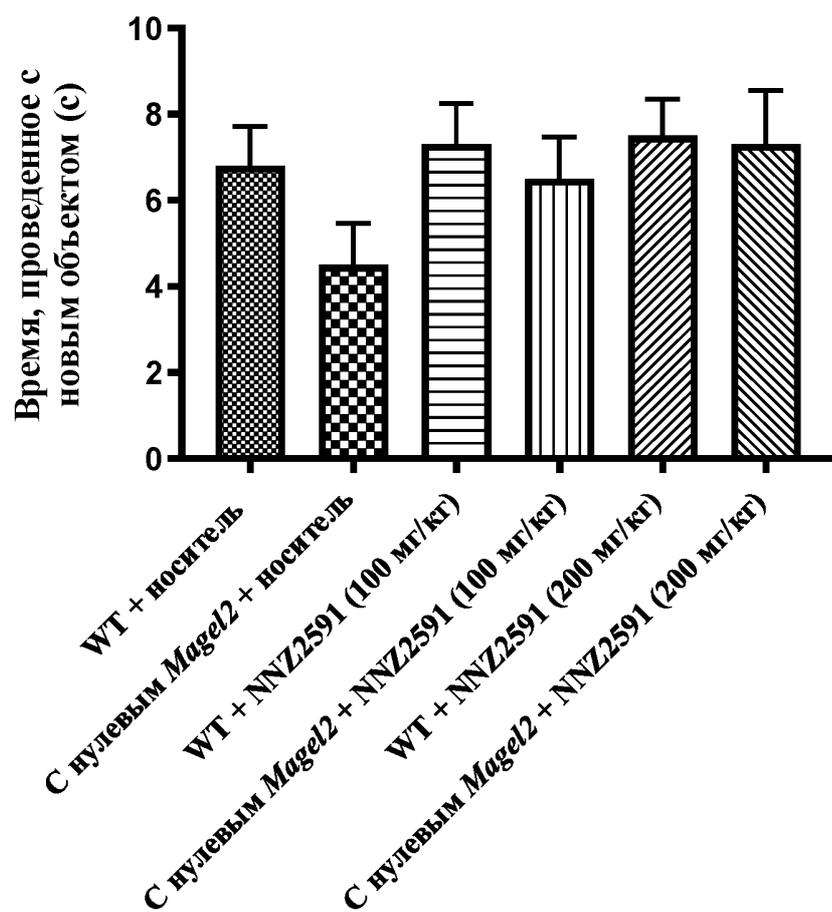
Фиг. 5

**Социальное взаимодействие:
клетка для оценки социализации**



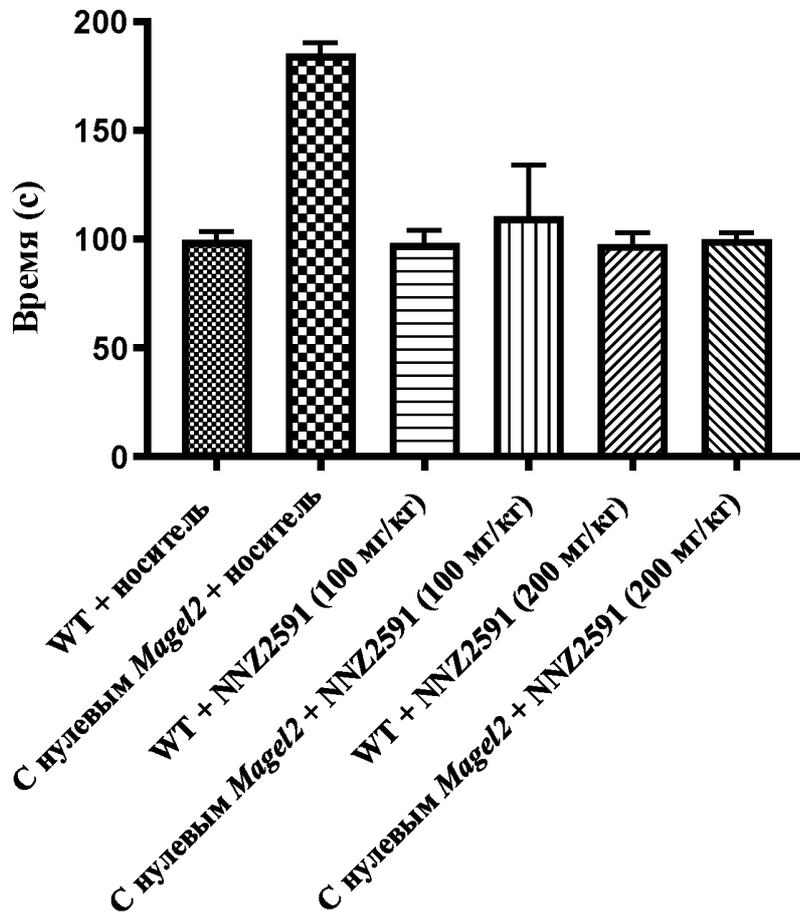
Фиг. 6

Распознавание нового объекта (NOR)



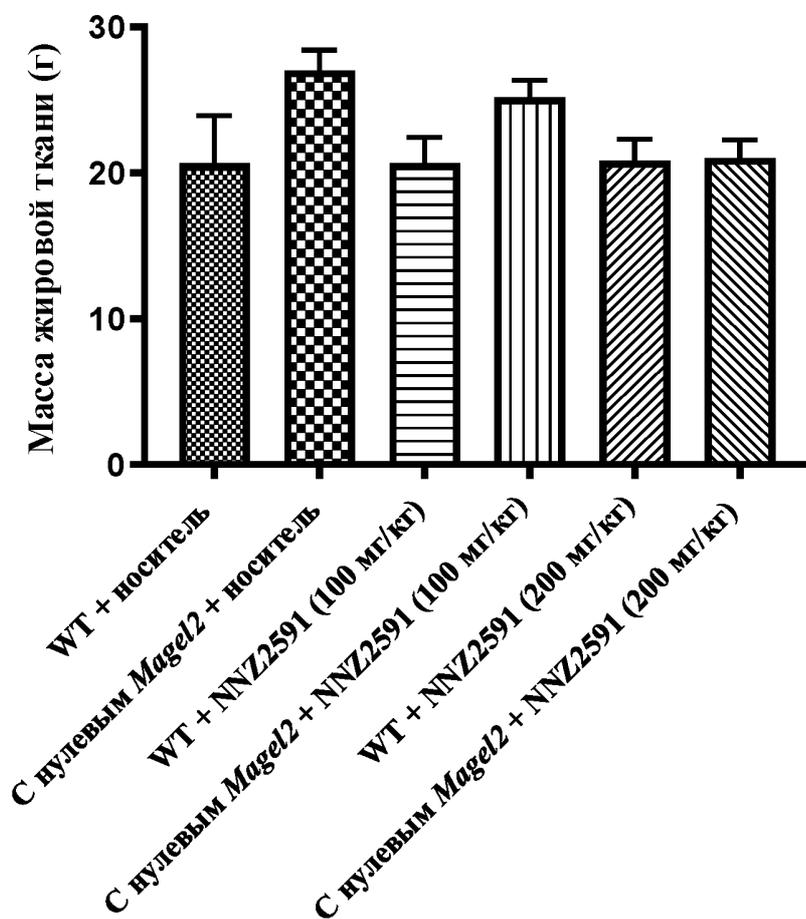
Фиг. 7

**Приподнятый крестообразный лабиринт:
время, проведенное в открытом рукаве**



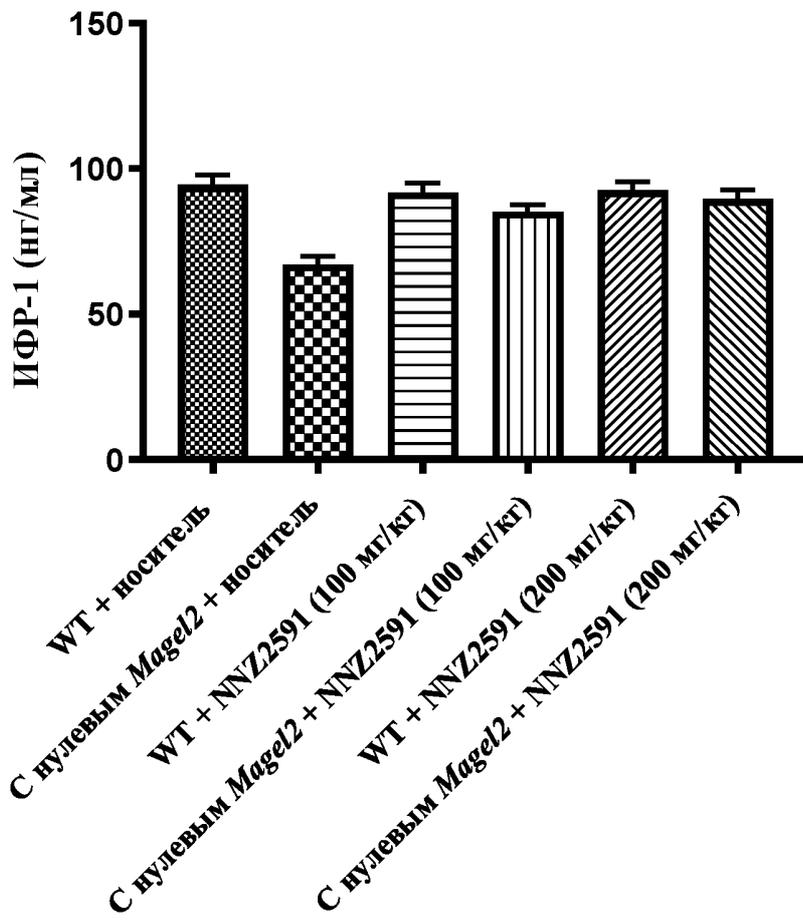
Фиг. 8

Масса жировой ткани



Фиг. 9

Уровень ИФР-1



Фиг. 10