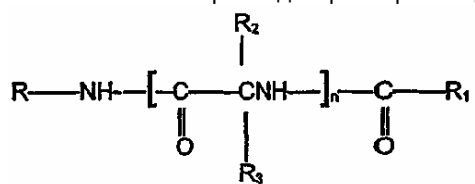


Цей винахід стосується нового застосування одного з класів пептидних сполук для лікування центрального невропатичного болю.

Відомо, що деякі пептиди впливають на центральну нервову систему (ЦНС) та є корисними при лікуванні епілепсії та інших розладів ЦНС. Ці пептиди, описані в патенті США №5,378,729, мають формулу (Ia)



Формула (Ia)

де

R є водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил, арил-нижчий алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкіл-гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, причому R є незаміщеним або заміщеним щонайменше одним електроноакцепторним або електронодонорним замісником;

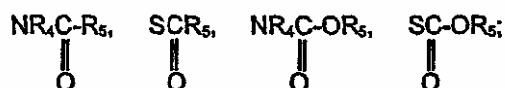
R₁ є водень або нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, гетероцикліл-нижчий алкіл, гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним електроноакцепторним або електронодонорним замісником; i

R₂ та R₃ незалежно один від одного є водень або нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкіл-гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл або група Z-Y, причому R₂ та R₃ можуть бути незаміщеними або заміщеними щонайменше одним електроноакцепторним або електронодонорним замісником;

Z є O, S, S(O)_a, NR₄, PR₄ або хімічний зв'язок;

Y є водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, галоген, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, причому Y може бути незаміщеним або заміщеним електронодонорним або електроноакцепторним замісником, за умови, що коли Y - галоген, то Z - хімічний зв'язок, або

ZY спільно утворюють групу NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅ або PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆ або PR₄NR₅R₇,



R₄, R₅ та R₆ незалежно один від одного є водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл, нижчий алкеніл або нижчий алкініл, причому R₄, R₅ та R₆ можуть бути незаміщеними або заміщеними електроноакцепторним або електронодонорним замісником;

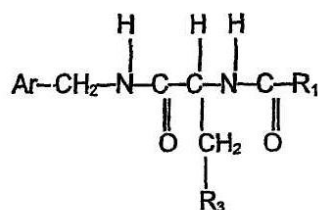
R₇ є R₆ або COOR₈ або COR₈;

причому R₈ є водень або нижчий алкіл, або арил-нижчий алкіл, причому згадані арил або алкіл можуть бути незаміщеними або заміщеними електроноакцепторним або електронодонорним замісником;

n є 1-4; i

a є 1-3.

У патенті США №5,773,475 також розкрито додаткові сполуки, корисні для лікування розладів ЦНС. Цими сполуками є N-бензил-2-аміно-3-метокси-пропіонаміди, що мають формулу (IIa):



Формула (IIa)

де

Ar є арил, не заміщений або заміщений галогеном; R₃ - нижча алкоксигрупа; i R₁ - метил.

Патенти США №5,378,729 та №5,773,475 включено до цього опису шляхом посилання. Однак у жодному з цих патентів не описано застосування відповідних сполук як специфічних анагетиків для лікування центрального невропатичного болю, зокрема, болю, спричиненого пошкодженням спинного мозку.

Заявка WO 02/074297 стосується застосування сполуки формули (IIa), де Ar є феніл, котрий може бути заміщеним щонайменше одним галогеном, R₃ - нижча алкоксигрупа, що містить 1-3 атоми вуглецю, i R₁ - метил, для виготовлення фармацевтичних композицій, корисних для лікування алодинії, пов'язаної з периферичним невропатичним болем.

Заявка WO 02/074784 стосується застосування сполук формул (Ia) та/або (IIa), що виявляють болезаспокійливі властивості, для лікування різних типів та симптомів гострого та хронічного болю, зокрема, запального болю неневропатичного походження, наприклад, болю при ревматоїдному артриті та/або при вторинному запальному остеоартриті.

Біль є суб'єктивним відчуттям, i за сприймання болю відповідають деякі ділянки центральної нервової

системи (ЦНС). Звичайно до ЦНС спочатку передаються сигнали від периферичних больових рецепторів, однак біль не завжди пов'язаний з подразненням больових рецепторів. Існує широке різноманіття типів клінічного болю, які виникають внаслідок дії різних патофізіологічних механізмів і вимагають різних підходів до їх лікування.

Больові відчуття можна охарактеризувати трьома основними типами клінічного болю:

- гострий біль;
- хронічний біль;
- невропатичний біль.

Гострий клінічний біль може бути, наприклад, наслідком запалення або пошкодження м'яких тканин. Цей тип болю є адаптивним і виконує відповідну біологічну функцію застереження та уможливлення безперешкодного загоєння та відновлення пошкодженої частини тіла. Захисна функція досягається тим, що пошкоджене або запалене місце та оточуюча його тканина набувають підвищеної чутливості до будь-яких подразнювачів, отже, стимулюється уникання контакту з будь-якими сторонніми подразнювачами. Нейронні механізми, які лежать в основі цього типу клінічного болю, вивчені досить добре, і фармакологічне регулювання гострого клінічного болю можна ефективно здійснювати за допомогою різних засобів від, наприклад, нестероїдних протизапальних лікарських речовин (NSAIDs) до опіоїдів, залежно від типу та поширення відчуття.

Хронічний клінічний біль є проявом стійкої сенсорної аномалії, що є наслідком постійної периферичної патології, наприклад, раку або хронічного запалення (наприклад, артриту), або він може не залежати від ініціювальних збудників. Такий біль є малоадаптивним, не зумовлює переваг з точки зору виживання і дуже часто не піддається ефективному лікуванню.

Існує кілька причин людської невропатії, що характеризуються значним різноманіттям симптомів та видів неврологічної недостатності. Болісні типи невропатії визначаються як неврологічні розлади, що характеризуються стійким болем та підвищеною чутливістю частини тіла, в якій пошкоджена сенсорна іннервація, однак пошкодження сенсорних нервів не завжди має наслідком невропатичний біль; звичайно у таких випадках спостерігається не підвищена чутливість або біль, а втрата чутливості.

До специфічних соматосенсорних розладів належать алодинія (стан, при якому нормально нешкідлива соматосенсорна стимуляція викликає ненормально сильне відчуття болю раптового та іррадіювального характеру, яке часто відчувається довше періоду дії подразнювача, що діє як збуджувач), гіпералгезія (стан, коли больова стимуляція викликає більш сильне та тривале больове відчуття), парестезія (спонтанно виникаючі неприємні відчуття невольового характеру, що описуються як поколювання або "мурашки"), дисестезія (збуджувані, а також спонтанні аномальні відчуття).

Невропатичні болі можна класифікувати як периферичні невропатичні та центральні невропатичні болі. Периферичний невропатичний біль спричиняється пошкодженням або інфекційним ураженням периферичних сенсорних нервів, тоді як центральний невропатичний біль є наслідком пошкодження ЦНС та/або спинного мозку. Як периферичний, так і центральний невропатичний біль можуть виникати без явного початкового пошкодження нервів.

Аналогічне визначення запропоноване Міжнародною асоціацією з дослідження болю (International Association for the Study of Pain, IASP, Seattle, WA, USA): периферичним невропатичним болем зветься біль, збуджений або спричинений первинним пошкодженням або дисфункцією периферичної нервової системи. Центральним невропатичним болем зветься біль, збуджений або спричинений первинним пошкодженням або дисфункцією центральної нервової системи.

Периферичними пошкодженнями можуть бути пошкодження периферичних нервів, наприклад, діабетична невропатія, хімічно індукована невропатія, наприклад, під впливом хіміотерапії, пошкодження нервових корінців та послідовних гангліїв, наприклад, постгерпетична невралгія або відрив нервових корінців, невропатичний раковий біль, спричинений стисненням периферичних нервів, нервових сплетінь та нервових корінців, тощо. Центральними пошкодженнями можуть бути пошкодження внаслідок інфарктів, компресійних пухлин або абсцесів, наприклад, у таламусі або у стовбурі мозку, або внаслідок хвороби Паркінсона, або пошкодження спинного мозку внаслідок травм або операцій (дивись Джейн - Jam K.K., Emerguig Drugs, 2000, 5:241-257; Мак-Кей - McQuay, 2002, European J. of Pain 6(Suppl. A):11-18).

Вищезазначені приклади периферичного невропатичного та центрального невропатичного болю свідчать, що периферичний та центральний невропатичні болі розрізняються не тільки за анатомічною локалізацією пошкодження або дисфункції, але й можуть розрізнятися за їхніми механізмами (дивись вищезгадану роботу Мак-Кея). Отже, не існує чіткої залежності між механізмом дії лікарського засобу та його ефектом при різних болісних станах або між дією окремих класів лікарських засобів та різними болісними станами (Синдруп та Йенсен - Sindrup S.H., Jensen T.S., Pain 1999, 83:389-400).

Звичайні анагетика, наприклад, опіоїди та нестероїдні протизапальні лікарські речовини (NSAID), недосить ефективно полегшують хронічні аномальні больові синдроми, наприклад, периферичний та центральний невропатичний біль, внаслідок недостатньої ефективності або побічних ефектів, що обмежують їх застосування. У процесі пошуку альтернативних способів лікування, що забезпечують задовільне та тривале полегшення болю, було випробувано кортикостероїди, блокування провідності нервів, гліцерин, антидепресанти, анестетики місцевої дії, гангліозиди та електростимуляція, але виявлено, що для лікування різних типів периферичного невропатичного болю є корисними, головним чином, протисудомні засоби. Певна група пацієнтів із невропатичним болем реагує на опіоїди.

Центральний невропатичний біль є формою невропатичного болю, лікування якої особливо утруднене (Єзерський та Бурхієль - Yezierski and Burchiel, 2002). Внаслідок пошкоджень спіноталамокортикальних шляхів у різних нейронах спинного мозку та головного мозку можуть виникати ектопічні нейронні розряди. Надлишкова збуджуваність у пошкоджених частинах центральної нервової системи відіграє головну роль у розвитку центрального невропатичного болю. Пацієнти з центральним невропатичним болем майже завжди зазнають болю, незалежного від подразників. Наприклад, у випадку травми спинного мозку можна також

спостерігати залежний від подразників біль, пов'язаний з тим, що ділянки шкіри або внутрішні органи, розташовані нижче від пошкоджень, є алодинічними. Таким чином, часткові пошкодження спинного мозку відзначаються більш сильною тенденцією до викликання болю, ніж повні пошкодження.

Існують інші форми центрального невропатичного болю або захворювань, пов'язаних із центральним невропатичним болем. Прикладами таких хворобливих станів є запальні захворювання ЦНС, наприклад, розсіяний склероз, мієліт або сифіліс, ішемія, кровотечі або артеріовенозні пороки (наприклад, післяінсультний невропатичний біль), розташовані в таламусі, спіноталамічному шляху або у таламокортикальних виростах, та сирінгомієлія (дивись оглядову монографію Кольтценбурга - Koltzenburg, Pain 2002 - An Updated Review: Refresher Course Syllabus; IASP Press, Seattle 2002).

Механізми центрального невропатичного болю недостатньо ясні. Сучасні методи лікування включають застосування різноманітних фармакологічних, хірургічних, фізичних та психологічних принципів. Однак свідчення ефективності багатьох таких способів лікування на цей час обмежені.

Як правило, одним із головних синдромів невропатії та відчуття невропатичного болю з вираженою механоалодинією як найбільш значущим клінічним симптомом вважається надлишкова активність та неконтрольована низькопорогова активація сенсорних нейронів. Селективне інгібування цього патофізіологічного явища забезпечує явні переваги у порівнянні із загальним інгібуванням високопорогових больових подразників нормального сенсорного відчуття болю (наприклад, із застосуванням анестетиків місцевої дії).

Лікування центрального невропатичного болю вимагає застосування активних речовин, які відрізняються за фармакологічним профілем від активних речовин, корисних для лікування периферичного невропатичного болю, внаслідок відмінностей у механізмі та у локалізації первинного ураження або дисфункції при центральному та периферичному невропатичних болях. З одного боку, сполуки, які застосовуються при лікуванні периферичного невропатичного болю, є неефективними при центральному невропатичному болі, як, наприклад, інгібітори повторного поглинання серотоніну (дивись вищезгадану роботу Синдрупа та Йенсена). З іншого боку, необхідно, щоб сполуки, які лікують центральний невропатичний біль, проходили через гематоенцефалічний бар'єр; ця вимога обмежує кількість сполук, потенційно корисних для лікування центрального невропатичного болю. Таким чином, існує потреба у нових способах та нових сполуках для профілактики, полегшення або/та лікування центрального невропатичного болю.

Огляд тваринних моделей, розроблених для розрізнення центрального та периферичного болю, подано, наприклад, у публікації Тьолсена та Гола (Tjoelsen and Hole, 1997, Handbook of Exper. Pharmacol., Vol. 130, The Pharmacology of Pain, A. Dichkensen and J.M. Besson (eds.), Springer Verlag Berlin-Heidelberg). В основу цих моделей покладено специфічні експериментальні пошкодження, локалізовані або в центральній, або в периферичній нервових системах тварин, які викликають різноманітні больові синдроми, приклади яких подано нижче.

Однією з моделей центрального невропатичного болю є модель пошкодження спинного мозку у пацюка, описана Цзю та ін. (Xu et al., 1992, Pain 48:279-290). У цій моделі ішемічне пошкодження спинного мозку індуковане лазерним опроміненням протягом 5-20хв, наслідком якого є подібне до алодинії явище, яке триває кілька діб і, можливо, пов'язане з дисфункцією системи GABA_B. У деяких тварин виникає хронічний подібний до алодинії симптом, який спостерігається протягом від 1 тижня до 1,5 місяців після пошкодження і використовується як модель хронічного центрального болю. Алодинія, що спостерігалася у пацюків із хронічним пошкодженням спинного мозку, була аналогічною болісним симптомам у пацієнтів після пошкодження спинного мозку або інсульту.

Моделлю периферичного невропатичного болю є модель невроми (Уолл та ін. - Wall et al., 1979, Pain 7:103-113) задньої кінцівки пацюка, денервованої шляхом розсікання сідничного нерва та нерва підшкірної вени ноги. Таке втручання спричиняє самопошкодження задньої кінцівки з боку розсікання нервів; така поведінка зветься "аутономія" та інтерпретується як реакція на спонтанний біль або дисестезію.

Іншою моделлю периферичного невропатичного болю є модель Беннета (Bennete and Xie 1988, Pain 33:87-107; Bennett 1993, Muscle Nerve 16:1040-1048), при якій мононевропатія досягається шляхом накладення чотирьох нещільних здавлювальних лігатур навколо звичайного сідничного нерва. Після такого втручання розвивається гіпералгезія як реакція на теплові больові подразники, на гірчичну олію та на механічні подразники. Як чинник розвитку гіпералгезії у цій моделі розглядається пов'язане з пошкодженням розгальмовування. У роботі Говінгя (Hovinga, Drugs: The investigational drugs journal 2003, 6:479-485) та у EP 1423 263 A1 описано випробування сполуки SPM 927 із застосуванням моделі Беннета.

Модель периферичного невропатичного болю за Чангом (Chung) включає накладення тугих лігатур на спінальні нерви пацюка, а саме на спінальний нерв L5 або на L5 та L6 (Кім та Чанг - Kim and Chung, 1992, Pain 50:355-363), або на нерви приматів (L7). Ця модель викликає симптоми невропатії, аналогічні тим, які спостерігаються у моделі Беннета. У заявці WO 02/15922 описано випробування пептидних сполук із застосуванням моделі Чанга.

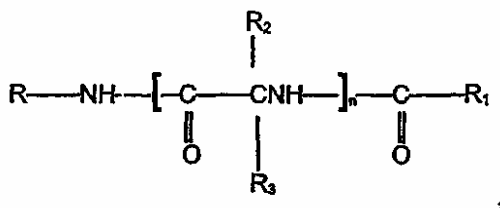
Таким чином, існують фундаментальні відмінності у симптомах та лікуванні центрального та периферичного невропатичного болю. Тому на основі даних, одержаних на моделях периферичного невропатичного болю, неможливо зробити прямий висновок щодо сприятливих ефектів при лікуванні центрального невропатичного болю.

Відомостей про застосування сполук формули (Ib) або/та формули (IIb) для лікування центрального невропатичного болю немає. Таким чином, цей винахід стосується застосування згаданих сполук формули (Ib) або/та формули (IIb) для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування усіх типів центрального невропатичного болю, особливо, але не тільки, для лікування болю, спричиненого пошкодженням спинного мозку.

Несподівано з'ясовано, що застосування сполуки (Ib) або/та сполуки (IIb), зокрема, (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонаміду (SPM 927) може викликати після одноразового введення залежний від дози протиалодинічний ефект у пацюків із пошкодженням спинного мозку, що є поширеною моделлю центрального

невропатичного болю. Ще більш несподіваним є той факт, що хронічна алодинічна поведінка піддослідних тварин послаблюється після тривалого (тобто щонайменше протягом одного тижня) вживання згаданої сполуки без розвитку ознак звикання. Зникнення алодинії після припинення введення лікарського засобу при хронічному застосуванні SPM 927 є особливо цікавим фактом, оскільки воно не спостерігалось при випробуванні на цій моделі інших аналгетиків, в тому числі морфіну (Ю та ін. - Yu et al., 1997a, b), габапентину (Гао та ін. - Nao et al, 2000) та аналога аденозину - *l*-фенілізопропіладенозину (фон-Гейне та ін. - von Heijne et al., 1998). Це явище ймовірно зумовлене кумулятивним ефектом при повторному застосуванні, наслідком чого є нормалізація базальної чутливості без ознак звикання. Таким чином, сполуки за цим винаходом, особливо SPM 927, є придатними для лікування болю при пошкодженнях спинного мозку зокрема та опосередкованого центральною нервовою системою невропатичного болю взагалі. Крім того, ці сполуки є придатними для зниження чутливості пацієнтів до болю при пошкодженнях спинного мозку зокрема та опосередкованого центральною нервовою системою невропатичного болю взагалі. Цей винахід може бути застосований у медицині або у ветеринарії.

Отже, сполука за цим винаходом, придатна для лікування центрального невропатичного болю, відповідно до варіанту, якому віддається перевага, для лікування болю при пошкодженнях спинного мозку, має загальну формулу (Ib)



Формула (Ib)

де

R є водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил, арил-нижчий алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкіл-гетероцикліл, нижчий циклоалкіл або нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, причому R є незаміщеним або заміщеним щонайменше одним електроноакцепторним або/та електронодонорним замісником;

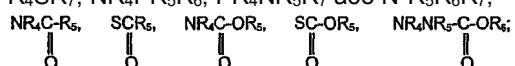
R₁ є водень або нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкіл-гетероцикліл, гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним електроноакцепторним або/та електронодонорним замісником; і

R₂ та R₃ незалежно один від одного є водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, галоген, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкіл-гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл або група Z-Y, причому R₂ та R₃ можуть бути незаміщеними або заміщеними щонайменше одним електроноакцепторним або електронодонорним замісником;

Z є O, S, S(O)_a, NR₄, NR'₆, PR₄ або хімічний зв'язок;

Y є водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, галоген, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкіл-гетероцикліл, причому Y може бути незаміщеним або заміщеним електронодонорним або/та електроноакцепторним замісником, за умови, що коли Y є галоген, то Z є хімічний зв'язок, або

ZY спільно утворюють групу NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇ або N⁺R₅R₆R₇,



R'₆ є водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл або нижчий алкініл, який може бути незаміщеним або заміщеним електроноакцепторним або/та електронодонорним замісником;

R₄, R₅ та R₆ незалежно один від одного є водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл, нижчий алкеніл або нижчий алкініл, причому R₄, R₅ та R₆ незалежно один від одного можуть бути незаміщеними або заміщеними електроноакцепторним або/та електронодонорним замісником;

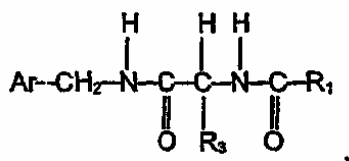
R₇ є R₆ або COOR₈ або COR₈, причому R₇ може бути незаміщеним або заміщеним електроноакцепторним або/та електронодонорним замісником;

R₈ є водень або нижчий алкіл, або арил-нижчий алкіл, причому згадані арил або алкіл можуть бути незаміщеними або заміщеними електроноакцепторним або/та електронодонорним замісником;

n є 1-4; і

a є 1-3.

Крім того, сполука за цим винаходом має загальну формулу (IIb):



Формула (IIb)

де

Ar є арил, особливо феніл, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном; R₃ є -CH₂-Q, де Q -

нижча алкоксигрупа; і R₁ - нижчий алкіл, особливо метил.

Цей винахід стосується також виготовлення фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (Ib) та/або формули (IIb), корисної для лікування центрального невропатичного болю, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, для лікування болю при пошкодженнях спинного мозку.

Далі, цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (Ib) та/або формули (IIb), для лікування центрального невропатичного болю, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, для лікування болю при пошкодженнях спинного мозку.

Сполуки формули (Ia) описані в патенті США №5,378,729, вміст якого включено до цього опису шляхом посилання.

Термін "нижчий алкіл", вжитий окремо або в комбінації з позначеннями інших груп, означає нижчий алкіл, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, особливо від 1 атому до 3 атомів вуглецю, і може мати лінійну або розгалужену будову. До таких груп належать метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутіл, трет-бутил, аміл, гексил тощо.

Термін "нижча алкоксигрупа" означає нижчу алкоксигрупу, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, особливо від 1 атому до 3 атомів вуглецю, і може мати лінійну або розгалужену будову. До таких груп належать метокси-, етокси-, пропокси-, буюкси-, ізобуюкси-, трет-буюкси-, пентокси-, гексилоксигрупа тощо.

Термін "арил-нижчий алкіл" охоплює, наприклад, бензил, фенетил, фенпропіл, фенізопропіл, фенбутил, дифенілметил, 1,1-дифенілметил, 1,2-дифенілметил тощо.

Термін "арил", вжитий окремо або в комбінації, означає ароматичну групу, яка містить від 6 атомів до 18 атомів вуглецю у складі циклів і загальну кількість атомів вуглецю до 25 та охоплює поліциклічні ароматичні сполуки. Ці арильні групи можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і містять конденсовані цикли. Термін "поліциклічна ароматична сполука" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплює біциклічні та трициклічні конденсовані ароматичні циклічні системи, які містять від 6 атомів до 18 атомів вуглецю у складі циклів і загальну кількість атомів вуглецю до 25. До арилів належать феніл та поліциклічні ароматичні групи, наприклад, нафтил, антріл, фенантріл, азуленіл тощо. До арилів належать також групи типу фероцієнілу.

Термін "нижчий алкеніл" означає алкенільну групу, яка містить від 2 атомів до 6 атомів вуглецю та щонайменше один подвійний зв'язок. Ці групи можуть мати лінійну або розгалужену будову та Z- або E-конфігурацію. До таких груп належать вініл, пропеніл, 1-бутеніл, ізобутеніл, 2-бутеніл, 1-пентеніл, (Z)-2-пентеніл, (E)-2-пентеніл, (Z)-4-метил-2-пентеніл, (E)-4-метил-2-пентеніл, пентадієніл, наприклад, 1,3- або 2,4-пентадієніл, і т.ін.

Термін "нижчий алкініл" означає алкінільну групу, яка містить від 2 атомів до 6 атомів вуглецю та може мати лінійну або розгалужену будову. До таких груп належать етиніл, пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-метил-1-пентиніл, 3-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл тощо.

Термін "нижчий циклоалкіл", вжитий окремо або в комбінації, означає циклоалкільну групу, яка містить від 3 атомів до 18 атомів вуглецю у складі циклів і загальну кількість атомів вуглецю до 25. Циклоалкільні групи можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і містять конденсовані цикли. Циклоалкіл може бути повністю насиченим або частково насиченим. Прикладами циклоалкілів є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклогексеніл, циклопентеніл, циклооктеніл, циклогептеніл, декалініл, гідроінданіл, інданіл, фенхіл, піненіл, адамантил тощо. Термін "циклоалкіл" охоплює цис- та транс-форми. Циклоалкіли можуть бути незаміщеними або моно- або полізаміщеними електроноакцепторними або/та електронодонорними замісниками, описаними нижче. Крім того, замісники можуть займати ендо- або екзо-положення у біциклічних системах із містчковими атомами.

Терміни "електроноакцепторний та електронодонорний" стосуються здатності замісника відповідно відтягувати або віддавати електрони у порівнянні з атомом водню, якщо водень займає в молекулі те саме положення. Ці терміни добре зрозумілі для фахівця і розглядаються у монографії "Сучасна органічна хімія" (Advanced Organic Chemistry by J. March, John Wiley and Sons, New York, N.Y., pp. 11-16, 1985); цю інформацію включено до даного опису шляхом посилання. До електроноакцепторних груп належать галогени, в тому числі бром, фтор, хлор, йод тощо; нітрогрупа, карбоксил, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, форміл, карбоксамідогрупа, арил, четвертинний амоній, галогеналкіл, наприклад, трифторметил, арил-нижчий алканоліл, карбалкоксигрупа тощо. До електронодонорних груп належать гідроксил, нижчі алкоксигрупи, в тому числі метокси-, етоксигрупа тощо; нижчі алкіли, наприклад, метил, етил тощо; аміно-, (нижчий алкіл)-аміно-, ди(нижчий алкіл)-аміно-, арилоксигрупа, наприклад, фенокси-, меркапто-, (нижчий алкіл)-тіо-, (нижчий алкіл)-меркаптогрупа, дисульфід ((нижчий алкіл)-дитіогрупа) тощо. Для пересічного фахівця в галузі зрозуміло, що деякі з вищезазначених замісників у різних хімічних умовах можуть розглядатися як електроноакцепторні або електронодонорні. Крім того, цей винахід має на увазі будь-яку комбінацію замісників, вибраних з перелічених вище груп.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром, йод тощо.

Термін "ацил" охоплює нижчі алканоліли, які містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю і можуть мати лінійну або розгалужену будову. До таких груп належать, наприклад, форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, трет-бутирил, пентаноліл та гексаноліл.

У значенні, вживаному в цьому описі, гетероциклічний замісник містить у циклі щонайменше один атом сірки, азоту або кисню, але може містити в циклі також один або кілька згаданих атомів. До гетероциклічних замісників, які мають на увазі за цим винаходом, належать гетероароматичні, насичені та частково насичені гетероциклічні сполуки. Ці гетероциклічні групи можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і містять конденсовані цикли. Вони можуть містити у циклах до 18 атомів та загалом до 17 атомів вуглецю у циклах і загальну кількість атомів вуглецю до 25. Мається на увазі, що до гетероциклів належать також так звані бензогетероцикли. До типових гетероциклів належать фурил, тієніл, піразоліл, піроліл, метилпіроліл, імідазоліл, індоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хіноліл, тριαзоліл, тетразоліл, ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл,

тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пуриніл, індолініл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піролідініл, фуразаніл, N-метиліндоліл, метилфурил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піридил, епокси-, азиридиногрупа, оксетаніл, азетидиніл, N-оксиди азотвмісних гетероциклів, наприклад, N-оксиди піридилу, піразинілу та піримідинілу, тощо. Гетероциклічні групи можуть бути незаміщеними або моно- або полізаміщеними електроноакцепторними або/та електронодонорними замісниками.

Гетероциклами, яким віддається перевага, є тієніл, фурил, піроліл, бензофурил, бензотієніл, індоліл, метилпіроліл, морфолініл, піридил, піразиніл, імідазоліл, піримідиніл та піридазиніл. Гетероциклом, якому віддається перевага, є 5- або 6-членна гетероциклічна сполука. Гетероциклами, яким віддається особлива перевага, є фурил, піридил, піразиніл, імідазоліл, піримідиніл та піридазиніл. Гетероциклами, яким віддається найбільша перевага, є фурил та піридил.

Перевага віддається сполукам, де $n=1$, але мається на увазі, що ди- ($n=2$), три- ($n=3$) та татрепептиди ($n=4$) також охоплюються обсягом винаходу.

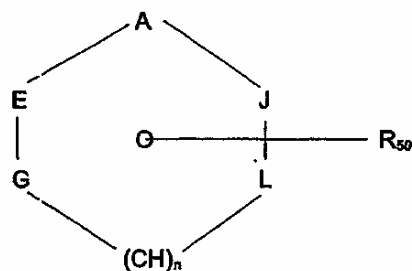
Значеннями R, яким віддається перевага, є арил-нижчі алкіли, особливо бензил, особливо групи, де фенільний цикл є незаміщеним або заміщений електронодонорними або електроноакцепторними замісниками, наприклад, галогенами (наприклад, фтором).

Значеннями R_1 , яким віддається перевага, є H або нижчий алкіл. Найбільша перевага серед груп R_1 віддається метилу.

Електронодонорними або/та електроноакцепторними замісниками, яким віддається перевага, є галоген, нітрогрупа, алканоліл, форміл, арилалканоліл, арилоіл, карбоксил, карбалкокси-, карбоксамідо-, ціаногрупа, сульфоніл, сульфоксид, гетероцикліл, гуанідин, солі четвертинного амонію, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, сульфонієві солі, гідроксил, нижча алкоксигрупа, нижчий алкіл, аміно-, (нижчий алкіл)-аміно-, ди-(нижчий алкіл)-аміногрупа, аміно-(нижчий алкіл), меркаптогрупа, меркаптоалкіл, алкілтіо- та алкілдитіогрупа. Термін "сульфід" охоплює меркаптогрупу, меркаптоалкіл та алкілтіогрупу, а термін "дисульфід" охоплює алкілдитіогрупу. Електронодонорними або/та електроноакцепторними замісниками, яким віддається особлива перевага, є галоген або нижча алкоксигрупа, найбільша перевага віддається фтору або метоксигрупі. Ці замісники, яким віддається перевага, можуть бути заміщені на будь-якій з груп R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_5^6 , R_7 , R_8 або/та R_{50} , визначених у цьому описі.

До типових значень груп ZY у складі R_2 та R_3 належать гідроксил, алкоксигрупа, наприклад, метокси-, етокси-, арилоксигрупа, наприклад, феноксигрупа; тіоалкоксигрупа, наприклад, тіометокси-, тіоетоксигрупа; тіоарилоксигрупа, наприклад, тіофеноксигрупа; аміногрупа; алкіламіногрупа, наприклад, метиламіно-, етиламіногрупа; ариламіногрупа, наприклад, аніліногрупа; нижча діалкіламіногрупа, наприклад, диметиламіногрупа; сіль триалкіламонію, гідразиногрупа; алкілгідразино- та арилгідразиногрупа, наприклад, N-метилгідразино-, N-фенілгідразино-, карбалкоксигідразино-, арилалкоксикарбонілгідразино-, арилоксикарбонілгідразиногрупа; гідроксил-аміногрупа, наприклад, N-гідроксиламіно- ($-NH-OH$), нижча алкоксиаміно-[($NHOR_{18}$), де R_{18} - нижчий алкіл], N-(нижчий алкіл)-гідроксиламіно-[(NR_{18})OH, де R_{18} - нижчий алкіл], N-(нижчий алкіл)-O-(нижчий алкіл)-гідроксиламіно-, наприклад, (NR_{18})OR₁₉, де R_{18} та R_{19} - незалежні один від одного нижчі алкіли та O-гідроксиламіногрупа ($O-NH_2$); алкіламідогрупа, наприклад, ацетамідогрупа; трифторацетамідогрупа; нижча алкоксиаміногрупа (наприклад, $NH(OCH_3)$); та гетероцикліламіногрупа, наприклад, піразоліл аміногрупа.

Типовими гетероциклічними групами у складі R_2 та R_3 , яким віддається перевага, є моноциклічні 5- або 6-членні гетероциклічні фрагменти формули



або відповідні частково або повністю насичені форми таких груп, де $n=0$ або 1; та

R_{50} є H або електроакцепторна чи електронодонорна група;

групи A, E, L, J та G незалежно одна від одної - CH або гетероатом, вибраний з групи, яку складають N, O, S;

але якщо $n=0$, то G є CH або гетероатом, вибраний з групи, яку складають NH, O та S за умови, що щонайбільше дві групи з A, E, L, J та G - гетероатоми.

Якщо $n=0$, то вищезгаданий гетероароматичний фрагмент є п'ятичленним циклом, а якщо $n=1$, то гетероциклічний фрагмент є шестичленним моноциклічним гетероциклічним фрагментом. Гетероциклічними фрагментами, яким віддається перевага, є вищезгадані гетероциклічні групи, які є моноциклічними.

Якщо зображений вище цикл містить атом азоту, то мається на увазі, що обсяг винаходу охоплює також N-оксидні форми.

Якщо R_2 або R_3 - гетероциклічна група вищезазначеної формули, то вона може бути приєднана до основного ланцюга вуглецевим атомом циклу. Якщо $n=0$, то R_2 або R_3 може бути додатково приєднана до основного ланцюга азотним атомом циклу.

Іншими групами R_2 та R_3 , яким віддається перевага, є водень, арил, наприклад, феніл, арилалкіл, наприклад, бензил, та алкіл.

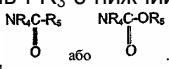
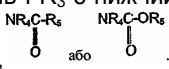
Мається на увазі, що групи R_2 та R_3 , яким віддається перевага, можуть бути незаміщеними або заміщеними електронодонорними або/та електроноакцепторними замісниками. Відповідно до варіанта, якому

віддається перевага, групи R_2 та R_3 незалежно одна від одної - водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений електроноакцепторною або/та електронодонорною групою, наприклад, нижчою алкоксигрупою (наприклад, метокси-, етоксигрупою тощо), N-гідроксиламіно-, N-(нижчий алкіл)-гідроксиламіно-, N-(нижчий алкіл)-O-(нижчий алкіл)- та алкілгідроксиламіногрупа.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, одна з груп R_2 та R_3 є водень.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, $n=1$.

Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, $n=1$ та одна з груп R_2 та R_3 є водень. Особлива перевага віддається цьому варіанту, де R_2 є водень і R_3 є нижчий алкіл або ZY; Z -, NR_4 або PR_4 ; Y - водень

або нижчий алкіл; ZY - $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 ,  або .

Відповідно до іншого варіанта, якому віддається особлива перевага, $n=1$, R_2 є водень і R_3 є нижчий алкіл, незаміщений або заміщений електронодонорною або електроноакцепторною групою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 .

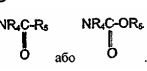
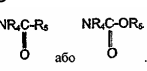
Відповідно до іншого варіанта, якому віддається особлива перевага, $n=1$, R_2 є водень і R_3 є нижчий алкіл, незаміщений або заміщений гідроксилом, нижчою алкоксигрупою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де кожна з груп R_4 , R_5 та R_7 незалежно одна від одної - водень або нижчий алкіл, R - арил-нижчий алкіл, причому арильна група може бути незаміщеною або заміщеною електроноакцепторною групою, та R_1 - нижчий алкіл. У цьому варіанті найбільша перевага віддається випадку, коли арилом є феніл, незаміщений або заміщений галогеном.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R_2 є водень і R_3 є водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електронодонорною або електроноакцепторною групою, або ZY. У межах цього варіанта, якому віддається перевага, більше перевага віддається випадку, коли R_3 є водень, алкіл, наприклад, метил, незаміщений або заміщений електронодонорною групою, або NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , причому кожна з груп R_4 , R_5 та R_7 незалежно одна від одної - водень або нижчий алкіл. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, згадану електронодонорною групою є нижча алкоксигрупа, особливо метокси- або етоксигрупа.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, кожна з груп R_2 та R_3 незалежно від іншої є водень, нижчий алкіл або ZY;

Z - O, NR_4 або PR_4 ;

Y - водень або нижчий алкіл; або

ZY - $NR_4R_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 ,  або .

Перевага віддається також варіанту, де R є арил-нижчий алкіл. Серед арилів як значень R найбільша перевага віддається фенілу. Групою R, якій віддається найбільша перевага, є бензил. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, ця арильна група може бути незаміщеною або заміщеною електронодонорною або електроноакцепторною групою. Якщо арил у складі R є заміщеним, то найбільша перевага віддається заміщенню його електроноакцепторною групою, особливо при арильному циклі. Електроноакцепторним замісником при R, якому віддається найбільша перевага, є галоген, особливо фтор.

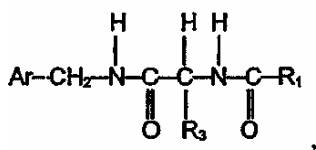
Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R_1 є нижчий алкіл, особливо метил.

Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, R є арил-нижчий алкіл і R_1 є нижчий алкіл.

Подальшими сполуками, яким віддається перевага, є сполуки формули (Ib), де $n=1$; R_2 є водень; R_3 - водень, нижчий алкіл, особливо метил, незаміщений або заміщений електронодонорною або електроноакцепторною групою, або ZY; R є арил, арил-нижчий алкіл, наприклад, бензил, де арильна група є незаміщеною або заміщеною електронодонорною або електроноакцепторною групою; та R_1 є нижчий алкіл.

У межах цього варіанта більша перевага віддається випадкам, коли R_3 - водень, нижчий алкіл, особливо метил, який може бути заміщений електронодонорною групою, наприклад, нижчою алкоксигрупою (наприклад, метокси-, етоксигрупою тощо), NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де ці групи відповідають поданим вище визначенням.

Найбільша перевага серед застосовуваних сполук віддається сполукам формули (IIb):



Формула (IIb)

де

Ar - арил, особливо феніл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електронодонорною або електроноакцепторною групою, особливо галогеном;

R_1 - нижчий алкіл, особливо такий, що містить 1-3 атоми вуглецю; та

R_3 відповідає поданому вище визначенню, але особливо є водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електронодонорною або електроноакцепторною групою, або ZY. В межах цього варіанта більша перевага віддається випадкам, коли R_3 - водень, алкіл, незаміщений або заміщений електроноакцепторною групою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 . Відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, R_3 - $-\text{CH}_2-\text{Q}$, де Q - нижча алкоксигрупа, особливо така, що містить 1-3 атоми вуглецю; NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де R_4 - водень або алкіл, який містить 1-3 атоми вуглецю, R_5 - водень або алкіл, який містить 1-3 атоми вуглецю, та R_7 - водень або алкіл, який містить 1-3 атоми вуглецю.

Групою R_1 , якій віддається найбільша перевага, є CH_3 . Групою R_3 , якій віддається найбільша перевага, є $-\text{CH}_2-\text{Q}$, де Q - метоксигрупа.

Арилом, якому віддається найбільша перевага, є феніл. Галогеном, якому віддається найбільша перевага, є фтор.

До сполук, яким віддається найбільша перевага, належать:

(R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонамід;

O-метил-N-ацетил-O-серин-м-фторбензиламід;

O-метил-N-ацетил-O-серин-п-фторбензиламід;

N-ацетил-D-фенілгліцинбензиламід;

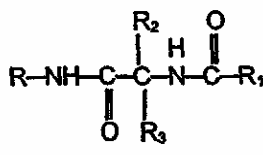
B-1,2-(N,O-диметилгідроксиламіно)-2-ацетамідоцтової кислоти бензил-амід;

B-1,2-(O-метилгідроксиламіно)-2-ацетамідоцтової кислоти бензиламід.

Слід мати на увазі, що обсяг винаходу охоплює різноманітні комбінації та перестановки груп Маркуша R₁, R₂, R₃, R та n, описаних у цьому документі. Крім того, цей винахід охоплює також сполуки та композиції, які містять у групах R₁, R₂, R₃, R та n один або кілька елементів кожної з груп Маркуша та різні комбінації таких елементів. Так, наприклад, цей винахід має на увазі, що R₁ може являти собою один або кілька замісників, перелічених вище, у комбінації з будь-яким або з усіма замісниками при R₂, R₃ та R стосовно до кожного значення n.

Сполуки, застосовувані за цим винаходом, можуть містити один або кілька асиметричних атомів вуглецю і можуть існувати у рацемічних та оптично активних формах. Оточення кожного асиметричного атома вуглецю може відповідати або D-, або L-конфігурації. Фахівцям у галузі відомо, що конфігурація оточення хірального атома вуглецю може бути описана також як R або S у системі номенклатури Кана-Прелога-Інголда. Цей винахід охоплює усі ці різноманітні конфігурації оточення кожного асиметричного атома вуглецю, в тому числі різноманітні енантіомери та діастереомери, а також рацемічні суміші та суміші енантіомерів, діастереомерів або обох цих типів ізомерів.

У головному ланцюгу існує асиметрія при атомі вуглецю, до якого приєднані групи R₂ та R₃. Якщо n=1, то сполуки за цим винаходом мають формулу



Формула (III)

де R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₆, R₇, R₈, R₅₀, Z та Y відповідають поданим вище визначенням.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "конфігурація" означає конфігурацію навкруги атома вуглецю, до якого приєднані групи R₂ та R₃, навіть якщо у молекулі можуть бути присутні інші хіральні центри. Тому при посиланні на конкретну конфігурацію, наприклад, D- або L-, мається на увазі D- або L-стереоізомер при атомі вуглецю, до якого приєднані групи R₂ та R₃. Проте цей термін охоплює також усі інші енантіомери та діастереомери при інших хіральних центрах сполуки, якщо такі центри присутні у молекулі.

Сполуки за цим винаходом охоплюють усі оптичні ізомери, тобто сполуки за цим винаходом є або L-, або D-стереоізомерами (при атомі вуглецю, до якого приєднані групи R₂ та R₃). Ці стереоізомери можуть знаходитися у сумішах D- та L-стереоізомерів, наприклад, у рацемічних сумішах. Перевага віддається D-стереоізомерам.

Більша перевага віддається сполуці формули (III) у R-конфігурації, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, практично енантіомерно чистій, де замісник R є бензил, незаміщений або заміщений або заміщений щонайменше одним атомом галогену, R₃ є група CH₂-Q, причому Q - нижча алкоксигрупа, яка містить 1-3 атоми вуглецю, і R₁ є метил. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, якщо R є незаміщений бензил або бензил, заміщений щонайменше одним атомом галогену, причому цим галогеном є фтор.

Залежно від типів замісників сполуки за цим винаходом можуть утворювати солі. Мається на увазі, що всі ці сольові форми, в тому числі суміші стереоізомерних форм, охоплюються обсягом винаходу.

Способи одержання застосовуваних сполук описані у патентах США №5,378,729 та №5,773,475; вміст обох цих патентів включено до даного опису шляхом посилання.

Сполуки, застосовувані за цим винаходом, які є корисними у вільних формах, що відповідають формулі (Ib) або/та формулі (IIb), можна застосовувати у формі солей з урахуванням їхньої основної природи, зумовленої присутністю вільної аміногрупи. Таким чином, сполуки формули (Ib) або/та формули (IIb) утворюють солі з різноманітними неорганічними та органічними кислотами, в тому числі фармацевтично прийнятні солі. Солі з терапевтично прийнятними кислотами є корисними при виготовленні лікарських форм, для яких найбільшою перевагою є підвищена водорозчинність.

Ці фармацевтично прийнятні солі також виявляють терапевтичну ефективність. До цих солей належать солі неорганічних кислот, наприклад, хлористоводневої, йодистоводневої, бромистоводневої, фосфорної, метафосфорної, азотної та сірчаної кислот, а також солі органічних кислот, наприклад, винної, оцтової, лимонної, яблучної, бензойної, хлорної, гліколевої, глюконової, бурштинової, арилсульфонових кислот (наприклад, п-толуолсульфонових, бензолсульфонових), фосфорної, маленової тощо.

Крім того, цей винахід охоплює спосіб профілактики, полегшення або/та лікування описаного вище захворювання або стану у ссавця, в тому числі у людини, який включає введення в організм хворого щонайменше однієї сполуки формули (Ib) або/та формули (IIb).

Перевага віддається застосуванню сполук, застосовуваних за цим винаходом, у терапевтично ефективних кількостях.

Дозування терапевтичних агентів за цим винаходом визначається фахівцем-медиком; воно варіює залежно від форми застосування та конкретної обраної сполуки і, крім того, залежно від характеристик пацієнта, що підлягає лікуванню, віку пацієнта та типу хвороби, що підлягає лікуванню. Як правило, бажано

починати лікування невеликими дозами, значно меншими від оптимальної дози сполуки, та збільшувати дозу невеликими кроками до досягнення оптимального для даних обставин ефекту. Якщо композиція вводиться в організм перорально, то для досягнення певного ефекту потрібна більша кількість активного агента, ніж при парентеральному введенні. Сполуки можна застосовувати таким самим способом, як інші порівнянні терапевтичні агенти, і при рівні дозування того самого порядку величини, який застосовується у випадку цих інших терапевтичних агентів.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, застосовувані сполуки вводять в організм у кількостях від приблизно 1мг до приблизно 100мг на кілограм маси тіла на добу. Для забезпечення оптимальної терапевтичної реакції цей режим дозування має бути уточнений лікарем.

Пацієнтів, які потребують вищезазначеного лікування, можна лікувати дозами сполук за цим винаходом щонайменше 50мг/добу, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, щонайменше 200мг/добу, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, щонайменше 300мг/добу і відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайменше 400мг/добу. Як правило, пацієнта, який потребує вищезазначеного лікування, можна лікувати дозами максимум 6г/добу, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, максимум 1г/добу і відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, максимум 600мг/добу. Однак у деяких випадках можуть виявитися необхідними більші або менші дози.

Відповідно до іншого варіанта, якому віддається перевага, добові дози збільшують до досягнення заздалегідь визначеної добової дози, яку продовжують застосовувати на протязі подальшого лікування.

Відповідно до іншого варіанта, якому віддається перевага, можна щоденно застосовувати кілька часткових доз або пропорційно зменшувати дозу згідно з ознаками такої необхідності, що виявляються у терапевтичному стані. Можна застосовувати, наприклад, три дози на добу, перевага віддається застосуванню двох доз на добу. Більша перевага віддається застосуванню однієї дози на добу.

Відповідно до ще одного варіанта, якому віддається перевага, можна застосовувати кількість сполук за цим винаходом, яка відповідає концентрації у плазмі 0,1-15мкг/мл (у мінімумі концентраційної кривої) та 5-18,5мкг/мл (на піку кривої), розрахованій як середнє значення для множини пацієнтів.

Сполуки формули (Ib) або/та формули (IIb) можна вводити в організм звичайними способами, наприклад, пероральним, внутрішньовенним (у випадку водорозчинних сполук), внутрішньом'язовим, внутрішньооболонковим або підшкірним шляхами. Перевага віддається пероральному або/та внутрішньовенному шляхам.

Фармацевтичну композицію за цим винаходом можна виготовляти в розрахунку на описаний вище режим лікування, зокрема, для лікування описаними вище дозами, в розрахунку на забезпечення описаних вище концентрацій у плазмі, на періодичність введення або/та шляхи введення, охарактеризовані в описаних вище варіантах здійснення винаходу.

Відповідно до іншого варіанта, якому віддається перевага, описаний вище спосіб лікування за цим винаходом ссавця, котрий потребує такого лікування, в тому числі людини, включає введення в організм сполуки за цим винаходом у комбінації з іншим активним агентом для профілактики, полегшення або/та лікування центрального невропатичного болю. Сполуку за цим винаходом та інший активний агент можна вводити в організм пацієнта спільно, тобто у складі єдиної дозованої форми, або ж окремо, тобто в окремих дозованих формах. Отже, фармацевтична композиція за цим винаходом може містити сполуку за цим винаходом, що відповідає поданому вище визначенню, та може додатково містити інший активний агент для профілактики, полегшення або/та лікування центрального невропатичного болю. Ця фармацевтична композиція може включати єдину дозовану форму або окрему дозовану форму, що містить першу композицію, яка містить сполуку за цим винаходом, що відповідає поданому вище визначенню, та другу композицію, яка містить інший активний агент.

Сполуки формули (Ib) або/та формули (IIb) можна вводити в організм пероральним шляхом, наприклад, з інертним розріджувачем або із засвоюваним їстівним носієм, або їх можна вмішувати у тверді або м'які желатинові капсули, або пресувати у таблетки, або ж вводити безпосередньо у харчові продукти. Для цілей перорального терапевтичного застосування активну сполуку формули (Ib) або/та формули (IIb) можна поєднувати з наповнювачами та застосовувати у формі таблеток для ковтання, таблеток для розсмоктування (защичних), облаток, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, пастилок тощо. Такі композиції та лікарські форми мають містити щонайменше 1% активної сполуки формули ((Ib) або/та формули ((IIb)). Вміст активної речовини у композиціях та лікарських формах, звичайно, може варіювати і з міркувань зручності може становити від приблизно 5% до приблизно 80% маси одиниці лікарської форми. Кількість активної сполуки формули ((Ib) або/та формули ((IIb) у таких терапевтично корисних композиціях забезпечує відповідне дозування. Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, композиції та лікарські форми за цим винаходом містять від приблизно 10мг до приблизно 6г активної сполуки формули ((Ib) або/та формули ((IIb)).

Таблетки, облатки, пілюлі, капсули тощо можуть містити також вказані нижче компоненти: в'яжуче, наприклад, трагантову камедь, акацієву камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, наприклад, дикальцій-фосфат; дезінтегратор, наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінову кислоту тощо; змащувальний агент, наприклад, стеарат магнію; та підсолоджувач, наприклад, сахарозу, лактозу або сахарин, або ароматизатор, наприклад, м'яту, вінітергенову олію або вишневий ароматизатор. Якщо формою дозованої одиниці є капсула, то вона може, окрім вищезгаданих матеріалів, містити рідкий носій.

У складі лікарських форм можуть бути присутніми різноманітні інші матеріали як покриття або модифікатори інших фізичних характеристик дозованих одиниць. Наприклад, таблетки, пілюлі або капсули можуть мати покриття з шелаку, цукру або обох цих речовин. Сироп або еліксир може містити активну сполуку, сахарозу як підсолоджувач, метил- та пропілпарабени як консерванти, барвник та ароматизатор, наприклад, вишневий або апельсиновий ароматизатор. Зрозуміло, що будь-які матеріали, що застосовуються при виготовленні будь-якої форми дозованих одиниць, мають бути фармацевтично чистими та практично нетоксичними у застосовуваних кількостях. Крім того, активну сполуку можна вводити до складу препаратів та

лікарських форм із модифікованим вивільненням. Наприклад, маються на увазі лікарські форми з модифікованим вивільненням, де активний інгредієнт зв'язаний з іонообмінною смолою, яка факультативно може мати покриття з модифікатора дифузії для модифікування характеристик вивільнення активної сполуки зі смоли.

Активну сполуку можна вводити в організм також парентеральним або внутрішньоочеревинним шляхами. Можна також виготовляти дисперсії сполук у гліцерині, рідких поліетиленгліколях та їх сумішах і в оліях. За звичайних умов зберігання та застосування такі лікарські форми містять консерванти для запобігання розвитку мікроорганізмів.

До фармацевтичних форм, придатних для ін'єкційного застосування, належать стерильні водні розчини (у випадку водорозчинних сполук) або дисперсії та стерильні порошки для негайного приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. У всіх випадках такі форми мають бути стерильними та досить плинними для легкого введення за допомогою шприців. Вони мають бути стабільними в умовах виготовлення та зберігання та захищеними від забруднюючої дії мікроорганізмів, наприклад, бактерій та грибків. Носієм у таких формах може бути розчинник або дисперсійне середовище, яке містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь тощо), відповідні суміші цих речовин та рослинні олії. Потрібну плинність можна підтримувати, наприклад, за допомогою покриттів, наприклад, лецитину, підтримання потрібного розміру частинок у випадку дисперсій та шляхом застосування поверхнево-активних речовин. Впливу мікроорганізмів можна протидіяти за допомогою різноманітних антимікробних засобів та фунгіцидів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу тощо. У багатьох випадках доцільним є введення ізотонічних агентів, наприклад, цукрів або хлориду натрію. Уповільнене поглинання композицій для ін'єкцій можна забезпечити шляхом застосування у композиціях агентів, що затримують поглинання, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Стерильні розчини для ін'єкцій виготовляють шляхом введення активної сполуки у потрібній кількості у відповідний розчинник, в разі потреби разом із різноманітними іншими інгредієнтами, згаданими вище, з подальшою стерилізацією фільтруванням. Дисперсії, як правило, виготовляють шляхом введення різноманітних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище та необхідні інші інгредієнти з числа перелічених вище. У випадку стерильних порошків для приготування стерильних ін'єкційних розчинів, перевага серед способів виготовлення віддається вакуумному висушуванню попередньо стерилізованого фільтруванням розчину з додаванням будь-якого бажаного додаткового інгредієнта сублімаційним методом.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "фармацевтично прийнятний носій" охоплює будь-які розчинники, дисперсійні середовища, покриття, протимікробні та фунгіцидні агенти, ізотонізуючі агенти та уповільнювачі поглинання для фармацевтичних активних речовин, як добре відомо в галузі. Мається на увазі застосування у терапевтичних композиціях будь-яких відомих середовищ або агентів, за винятком випадків їх несумісності з активним інгредієнтом. До складу композицій можна додавати також додаткові активні інгредієнти.

З міркувань зручності застосування та однорідності дозування особлива перевага віддається виготовленню композицій для парентерального застосування у формі дозованих одиниць. Термін "форма дозованих одиниць" у значенні, вживаному в цьому описі, означає фізично дискретні одиниці, придатні як одиничні дози для ссавців, які підлягають лікуванню; кожна така одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Специфічні особливості нових форм дозованих одиниць за цим винаходом визначаються та безпосередньо зумовлюються (а) специфічними характеристиками активного матеріалу та конкретним терапевтичним ефектом, якого слід досягти, та (b) обмеженнями, притаманними галузі виготовлення композицій, наприклад, активного матеріалу для лікування захворювання живих істот, що знаходяться у хворобливому стані, при якому здоров'я організму погіршене, як детально описано у цьому документі.

З міркувань зручності та ефективності застосування головний активний інгредієнт у ефективних кількостях поєднують із відповідним фармацевтично прийнятним носієм і одержують форму дозованих одиниць, описану вище. Дозована одиниця може містити головний активний інгредієнт у кількостях, що лежать у межах, наприклад, від приблизно 10мг до приблизно 6г. Щодо співвідношення з носієм, активна сполука звичайно присутня в кількостях від приблизно 1 до приблизно 750мг/мл носія. У випадку композицій, які містять додаткові активні інгредієнти, їх дозування визначається за аналогією зі звичайними дозами та способами застосування цих інгредієнтів.

У значенні, вживаному в цьому описі, терміни "пацієнт" або "суб'єкт" стосуються теплокровних тварин, причому перевага віддається ссавцям, наприклад, котам, собакам, коням, коровам, свиням, мишам, пацюкам та приматам, у тому числі людині. Пацієнтом, якому віддається перевага, є людина.

Термін "лікування" ("лікувати") означає або послаблення болю, пов'язаного із захворюванням або хворобливим станом, або полегшення захворювання чи стану пацієнта.

Сполуки за цим винаходом вводять в організм пацієнта, що страждає від вищезазначеного типу болю, в анагетично ефективній кількості. Ці кількості еквівалентні терапевтично ефективним кількостям, описаним вище.

Поданий нижче робочий приклад ілюструє властивості сполук за цим винаходом на добре відомій тваринній моделі центрального невропатичного болю, зокрема болю, викликаного пошкодженням спинного мозку.

Як випробувану сполуку застосовано SPM 927; це позначення є синонімом назви "Харкосерид" (Harkoseride). За стандартною хімічною номенклатурою ця сполука має назву (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонамід.

На Фіг.1 показано вплив носія (світлі кружки), SPM 927 у дозах 10 (світлі квадрати), 15 (темні кружки) та 20мг/кг (темні квадрати) на поріг звукової реакції на подразнення волоском фон-Фрея (von Frey) (A), тертям (B)

та холодом (С) у пацюків із пошкодженням спинного мозку. Позначка * означає $p < 0,05$ відносно базової лінії у момент часу 0 згідно з розрядно-ранговим тестом Уїлкоксона (Wilcoxon) (А-С).

На Фіг.2 показано вплив SPM 927 у дозі 20мг/кг при ін'єкції двічі на добу на поріг звукової реакції на подразнення волоском фон-Фрея (А), тертям (В) та холодом (С) у пацюків із пошкодженням спинного мозку. Пацюків піддавали тестуванню перед ранковим введенням та після введення лікарського засобу. Показано поріг реакції перед введенням сполуки (світлі кружки) та через 1год після введення (темні кружки). Пунктирною лінією показано момент закінчення випробування SPM 927. Позначка * означає $p < 0,05$, а позначка ** - $p < 0,01$ відносно значення, одержаного кожного дня перед введенням лікарського засобу. Позначки † та †† означають відповідно $p < 0,05$ та $p < 0,01$ відносно базової лінії для першого дня. Зіставлення виконано згідно з розрядно-ранговим тестом Уїлкоксона (А-С).

Цей винахід додатково ілюстровано поданим нижче Прикладом 1.

Приклад 1

SPM 927 послаблює характерну для невропатичного болю поведінку при тваринній моделі центрального невропатичного болю.

Матеріали та методики

Для досліджень застосовувалися самці та самки пацюків лінії Sprague-Dawley (одержані від фірми Moellegard, Данія) з масою тіла перед початком експериментів 200-250г.

Фотохімічно індуковане ішемічне пошкодження спинного мозку

Ішемічне пошкодження спинного мозку у самок пацюків викликали способом, описаним у вищезгаданій роботі Цзю та ін. (1992). Нижче стисло описана ця методика. Пацюків анестезували хлоралгідратом (300мг/кг внутрішньоочеревинно), і виконували надріз шкіри над хребцевими сегментами T12-L1. Тварин вміщували під промінь аргонного лазера, і опромінювали протягом 10хв променем, спрямованим на хребцевий сегмент T12 або T13 (спинномозкові сегменти L3-5). Безпосередньо перед опроміненням та через 5 хв після нього початку вводили у хвостову вену еритрозин В (Red No. 3, Aldrich-Chemie, Steinheim, Німеччина), розчинений у 0,9% сольовому розчині, у дозі 32,5мг/кг. Був застосований перестроювальний аргонний іонний лазер (Innova Model 70, Coherent Laser Prod. Div., Palo Alto, CA) з робочою довжиною хвилі 514нм. Середня вихідна потужність лазера була 160мВт. Промінь перекривав усю ширину хребта, довжина променя становила 1-2мм. Після опромінення рану пошарово закривали, і пацюкам давали видужати. Сечовий міхур спорожнювали вручну протягом 1 тижня.

Оцінка чутливості до механічного подразнення та холоду після пошкодження спинного мозку

Поріг звукової реакції на градуйоване механічне подразнення дотиком випробовували із застосуванням волоска фон-Фрея. При випробуванні пацюків обережно фіксували у стоячому положенні, і волосок фон-Фрея притискали до шкіри до згинання волокна. Подразнення виконували з частотою приблизно 1 раз на секунду і повторювали при кожній інтенсивності подразнення 5-10 разів. Больовим порогом вважали інтенсивність подразнення, яка викликала стійку звукову реакцію (ступінь реакції >75%).

Чутливість пацюків до подразнення тертям випробовували шляхом обережного проведення по шкірі тулуба тупим кінцем олівця в напрямі від носа до хвоста. Подразнення виконували з частотою приблизно 1 раз на секунду, і реакцію характеризували за такою схемою: 0 - відсутність явної реакції; 1 - нестійка звукова реакція та помірні намагання уникнути подразнення; 2 - стійка звукова реакція та негативна реакція; і 3 - стійка та тривала звукова реакція та агресивні прояви. Нормальні пацюки не виявляли реакції на тертя (ступінь реакції 0).

Реакцію на холод випробовували шляхом оббрикування етилхлоридом поголеної ділянки шкіри в алодинічній області. Реакцію характеризували за такою схемою: 0 - відсутність явної реакції; 1 - локальна реакція (сіпання та скорочення шкіри) без звукової реакції; 2 - нестійка звукова реакція, помірні прояви опору; і 3 - стійка звукова реакція та агресивні прояви.

Лікарські речовини та статистичне оброблення спостережень

SPM 927 розчиняли у фізіологічному розчині та вводили внутрішньоочеревинно. Дані, одержані в експериментах із волоском фон-Фрея, тертям та холодом, виражали як середнє значення \pm середнє абсолютне відхилення (MAD) та аналізували з використанням розрядно-рангового тесту Уїлкоксона або парного t-тесту.

Результати

Вплив одноразової дози SPM 927 на алодинічну поведінку пацюків із пошкодженням спинного мозку

SPM 927 у дозі 10мг/кг не впливав на алодинію, викликану механічним подразненням та холодом, в той час як у дозі 15мг/кг виявлено часткове послаблення реакції на ці подразники у більшості пацюків, хоч і не у всіх тварин (Фіг.1). Після введення дози 15мг/кг спостерігається значуще підвищення порогу реакції на подразнення волоском фон-Фрея, але без повертання до нормального рівня (Фіг.1а). При цій дозі виявлено також значущий вплив на реакцію при терті та охолодженні (Фіг.1b, Фіг.1c). При дозі SPM 927 20мг/кг алодинічна реакція на механічне подразнення та холод повністю відновлювалася у всіх пацюків приблизно через 2год (Фіг.1).

Вплив повторного введення SPM 927 на пацюків із пошкодженням спинного мозку

Тваринам вводили 20мг/кг SPM 927 двічі на добу. При ранковому досліді оцінювали реакцію перед введенням лікарського засобу та через 1год після ін'єкції. У дні з 1-го по 3-й включно SPM 927 викликав підвищення порогу звукової реакції на подразнення волоском фон-Фрея аналогічно до експериментів з одноразовою ін'єкцією (Фіг.2а). Цікаво, що на 4-й день реакція на подразнення волоском фон-Фрея перед введенням лікарського засобу нормалізувалася (Фіг.2а). Базові рівні реакції на тертя (Фіг.2b) та на холод (Фіг.2c) також нормалізувалися відповідно на 2-й та на 6-й день. Нормалізація базового рівня чутливості зберігалася протягом щонайменше 8 днів без ознак звикання. Введення SPM 927 було припинено на 7-й день, і алодинічні реакції на подразнення волоском фон-Фрея та на холод відновилися на 9-й день, однак вплив на чутливість до тертя зберігався до 11-го дня (Фіг.2).

Посилання

Hao J.-X., Xu X.-J., Urban L. And Wiesenfeld-Hallin Z., Repeated administration of systemic gabapentin alleviates allodynia-like behaviours in spinally injured rats, *Neurosci. Lett.*, 2000, 280, 211-214.

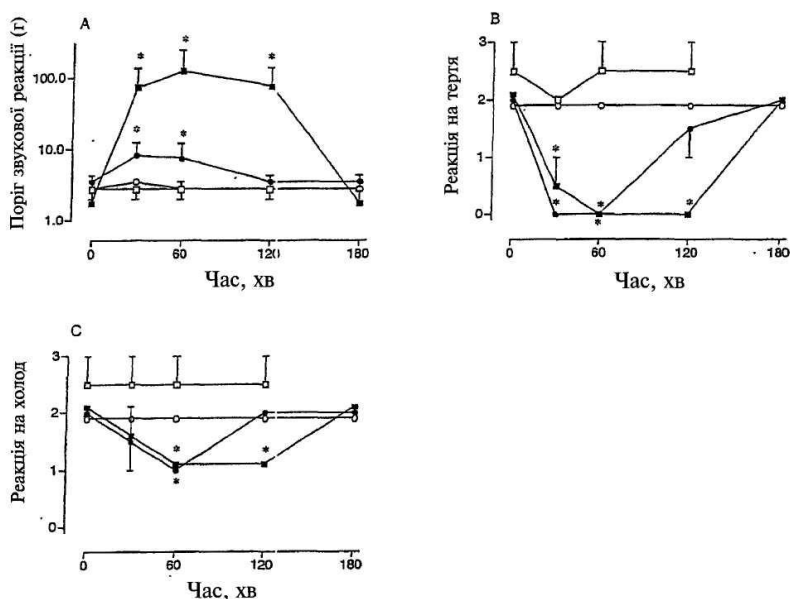
Von Heijne M., Hao J.-X., Yu W., Sollevi A., Xu X.-J., Wiesenfeld-Hallin Z., Tolerance to the anti-allodynic effect of intrathecal r-phenylisopropyladenosine in a rat model of ischemic spinal cord lesion: lack of cross-tolerance with morphine, *AnesthAnalg.*, 1998; 87:1367-1371.

XuX.-J., Hao J.-X., Aldskogius H., SeigerA., Wiesenfeld-Hallin Z. Chronic pain-related syndrome in rats after ischemic spinal cord lesion: a possible animal model for pain in patients with spinal cord injury. *Pain*, 1992; 48: 279-290.

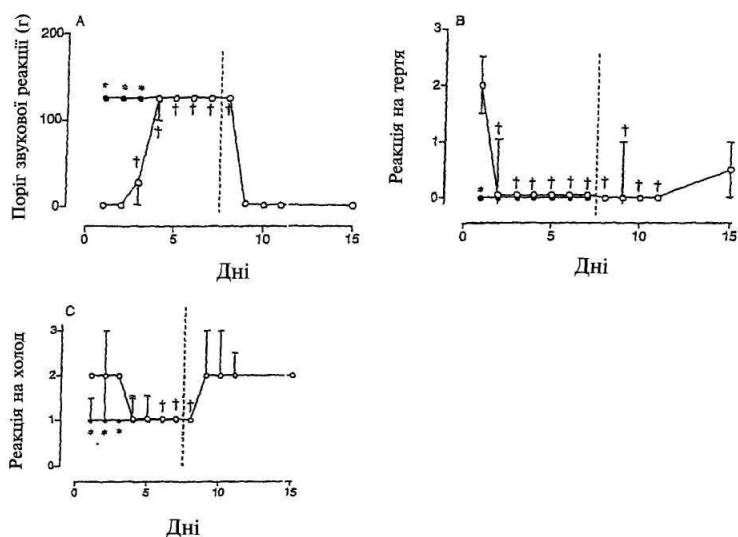
Yeziarski R.P. and Burchiel K.J. (Eds), *Spinal Cord Injury Pain: Assessment, Mechanisms, Management*. IASP Press, Seattle.

Yu W., Hao J.X., Xu X.-J., Wiesenfeld-Hallin Z. The development of morphine tolerance and dependence in rats with chronic pain. *Brain Res* 1997a; 756:141-146.

Yu, W., J.-X., Xu, X.-J., Wiesenfeld-Hallin, Z. Comparison of the anti-allodynic and antinociceptive effects of systemic, intrathecal and intracerebroventricular morphine in a rat model of central neuropathic pain, *Europ. J. Pain* 1997b; 1:17-29.



ФІГ. 1



ФІГ. 2