



УКРАЇНА

(19) UA (ii)27884 (iz) C2

(51) 6A61K31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ, ВИКЛИКАНИХ ЗЛОВЖИВАННЯМ ЛІКАМИ ТА СПОСІБ
ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ З АЗНАЧЕНИМ ЗАСОБОМ АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМУ**

(21)94105949

(22)19.04.1993

(24)16.10.2000

(31)9201239-2

(32)2104.1992

(33) SE

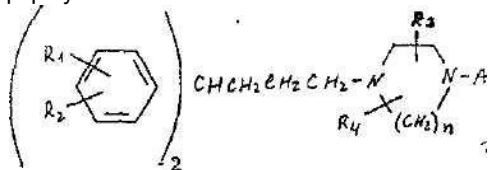
(46) 16.10.2000, Бюл №5, 2000р

(72) Бьйорк Андерс, SE, Андерссон Гуннар, SE

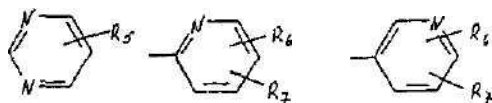
(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН АКТІСБОЛАГ, SE

(86) PCT/SE93/00339, 19.04.1993

(56) US, A, № 4385057, 1983

(57) 1. Применение бисфенилалкиллиперазинов
формулы

и их фармацевтически приемлемых солей, полученных в результате присоединения кислоты, где R1 и R2 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода или галогена; R3 и R4 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода или алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода; n составляет 2 или 3; A выбирают из следующих пиримидил или пиридинильных групп:



где R5 выбирают из водорода, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода или галогена; R6 и R7 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, галогена, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода, алкокси, содержащей от 1 до 5 атомов углерода, гидроксигруппы, циано, нитро, трифторметил, COORe, CONR9R10 или COB, где Re представляет собой водород или алкил, содержащий от 1 до 5 атомов углерода, R9 и R10, являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода или циклоалкила, содержащего от 3 до 8 атомов углерода; B выбирают из

где m составляет 1, 2, 3 или 4; R-ц выбирают из водорода (CH₃) или алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода; и причем в вышеуказанных обозначениях термин алкил включает углеводородные группы нормального строения и разветвленные, термин алкокси включает алкокси группы нормального строения и разветвленные, термин галоген включает фтор, хлор и бром, в качестве средства для ослабления или профилактики абстинентного синдрома, являющегося результатом чрезмерного употребления лекарств или веществ злоупотребления и/или для подавления зависимости от лекарств или веществ злоупотребления.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R1 представляет собой водород, а R2 представляет собой фтор, где R3 и R4 представляют собой водород, где n составляет 2, где A представляет собой

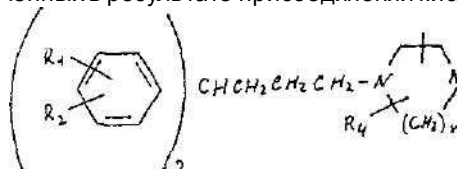


где Re представляет собой водород и R7 в положении 3 представляет собой COORe и где Re представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемые соли.

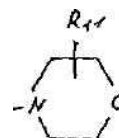
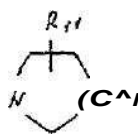
3. Способ лечения или профилактики абстинентного синдрома являющегося результатом чрезмерного употребления лекарства или вещества злоупотребления и/или для подавления зависимости от лекарств или веществ злоупотребления, который включает введение эффективного количества бисфенилалкиллиперазинов формулы

Я»

и их фармацевтически приемлемых солей, полученных в результате присоединения кислоты,

CM
O00
00
N-
CM

где R_1 и R_2 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода или галогена; H_3 и R_4 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода или алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода; p составляет 2 или 3; A выбирают из следующих пиримидил или пиримидильных групп:



где F^5 выбирают из водорода, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода или галогена; Re и R_7 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, галогена, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода, алкокси, содержащей от 1 до 5 атомов углерода, гидроксид, циано, нитро, трифторметил, $COOR_e$, $CONR_9R_{10}$ или COB ; где R_9 представляет собой водород или алкил, содержащий от 1 до 5 атомов углерода; R_g и R_{10} являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода или циклоалкила, содержащего от 3 до 8 атомов углерода; B выбирают из



где R_6 представляет собой водород, а R_7 в положении 3 представляет собой $COOR_e$ и где R_8 представляет собой метил; или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение относится к новому применению некоторых пиридил- и пиримидилзамещенных бисфенилалкилпиперазинов при лечении расстройств, вызванных злоупотреблением веществами. Более конкретно, настоящее изобретение относится к уменьшению интенсивности симптомов абстинентного синдрома и подавлению зависимости от лекарств или веществ злоупотребления.

Лекарственной зависимости чрезвычайно трудно избежать, основана ли она на этаноле, амфетамине, барбитуратах, бензодиазепинах, кокаине, никотине, опиоидах и фенциклидине или т.п.. Поэтому существует необходимость в препарате, снижающем или преодолевающем подобное привыкание к лекарственным средствам и, по возможности, уменьшающем или ликвидирующем симптомы, связанные с воздержанием от таких лекарств или веществ злоупотребления.

Различные классы нейронных рецепторов и нейротрансмиттеров мозга вовлечены в сложные механизмы, лежащие в основе, например, компульсивного потребления алкоголя. Экспериментальные результаты поддержали опиоидный, дофаминергический, серотонергический и бензодиазепиновый подтипы рецепторов.

На основании большого количества генетических и фармакологических исследований, содержащих серотонин (5-HT) нейроны в проводящих путях среднемозговой и переднемозговой частей, по-видимому, частично включаются в основные механизмы, лежащие в основе, например, потребления алкоголя.

В ряде сообщений установлено, что блокаторы поглощения 5-HT значительно уменьшают

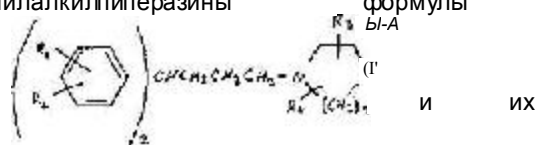
потребление этанола у крыс. Например, было обнаружено, что зимелидин (The Merck Index Kth Ed., №10024) обладает сильным ингибирующим действием на умышленное потребление этанола у крыс. В испытаниях на людях было показано, что зимелидин увеличивает количество абстинентных дней и дает небольшое уменьшение в количестве дневных приемов алкоголя. Имеется достаточное доказательство того, что серотонин включается в контролирование как потребления пищи, так и жидкости. Было обнаружено, что зимелидин одновременно уменьшает прием внутрь пищи и алкоголя. Поэтому возможно, что действие зимелидина осуществляется через более общие воздействия на поведение потребителей, а не через конкретные воздействия на увеличение количества этанола.

Было обнаружено, что баспирон (The Merck Index 11th Ed., №1493), частичный антагонист 5-HT_{1A}, является эффективным при лечении тревожного состояния. Сообщалось, что баспирон значительно уменьшает потребление алкоголя обезьянами. В клинических испытаниях, сравнивающих баспирон с плацебо у зависимых от алкоголя людей, в группе, применяющей баспирон, наблюдалась более низкая доза прекращения потребления, эта группа также демонстрировала меньше признаков стремления к алкоголю.

Известно, что амперозид (The Merck Index 11th Ed., №612), антагонист 5-HT₂, значительно уменьшает потребление алкоголя у крыс, не оказывая воздействия ни на потребление пищи, ни на уровень веса тела.

Краткое изложение существа изобретения.

Итак, неожиданно было обнаружено, что био-
фенилалкилпиперазины формулы



фармацевтически приемлемые соли, полученные в результате присоединения кислоты, где Rj и R2, являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода или галогена;

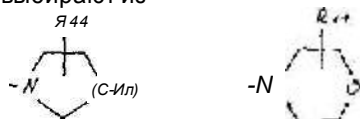
R3 и R4, являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода или алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода,

п составляет 2 или 3;

A выбирают из следующих пиримидил- или пиридинильных групп:

где Rs выбирают из водорода, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода или галогена, Re и R7 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, галогена, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода, алкокси, содержащей от 1 до 5 атомов углерода, гидроксид, циано, нитро, трифторметил, COORs, CONR9R10 или COB, где Rv представляет собой водород или алкил, содержащий от 1 до 5 атомов углерода; Rg и R10 являются одинаковыми или различными и выбираются из водорода, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода или диклоалкила, содержащего от 3 до 8 атомов углерода;

V выбирают из



где m составляет 1, 2 или 4; R11 выбирают из водорода или алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода;

причем в вышеуказанных определениях термин алкил включает углеводородные группы нормального строения и разветвленные; термин алкокси включает алкокси группы нормального строения и разветвленные; термин галоген включает фтор, хлор и бром, являются неожиданно эффективными и оказывающими специфическое лечебное действие при лечении людей, привыкших к чрезмерному употреблению лекарств или веществ злоупотребления, страдающих от симптомов, связанных с воздержанием от таких лекарств или веществ. Это открытие делает доступным новый способ лечения зависимости от лекарств, например, спирта, галлюциногенов, второстепенных транквилизаторов, никотина, опиатов и стимуляторов

Ранее упомянутый термин "фармацевтически приемлемая соль, полученная в результате присоединения кислоты" включает соли, полученные посредством обработки основной формы активных компонентов формулы (I) соответствующими кислотами, такими, например, как неорганические кислоты, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кисло-

та и фосфорная кислота или органические кислоты, например, уксусная кислота, пропановая кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота и паминовая кислота. И наоборот, солевая форма может быть превращена в свободную основную форму посредством обработки щелочью

Соединения формулы (I), а также их получение и фармакологические свойства известны из патента США № 4 937 245.

Двадцать лет исследований уверенно продемонстрировали, что лекарства или вещества, которыми злоупотребляет человек, обычно самоприменяются лабораторными животными. Этанол, амфетамин, барбитураты, бензодиазепины, кокаин, никотин, опиоиды и т. п. представляют собой всего лишь несколько примеров веществ, которыми злоупотребляет человек и которые самоприменяются у животных. Ценность животных для исследования фармакологических и поведенческих механизмов, лежащих в основе лекарственной зависимости была неоднократно продемонстрирована. В действительности животные модели представляют собой наш единственный ресурс для исследования соединений с тем, чтобы уменьшить или модифицировать реакцию поиска лекарств. В связи с этим имеются значительные экспериментальные данные, подтверждающие, что общность в механизме самого по себе процесса привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств находится в стволе головного мозга, который лежит в основе предрасположенности к злоупотреблению вышеупомянутыми лекарствами.

Настоящее изобретение относится к способу лечения расстройств, вызванных злоупотреблением веществами посредством введения пациенту, страдающему от злоупотребления, терапевтически эффективного количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, полученной в результате присоединения кислоты. Конкретно изобретение относится к ослаблению или профилактике абстинентного синдрома, являющегося результатом привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или вещества злоупотребления и/или для подавления зависимости от лекарств или веществ зависимости.

Повторяющееся введение человеку определенных лекарств, например, спирта, галлюциногенов, второстепенных транквилизаторов, никотина, опиатов и стимуляторов может привести к физической и/или психологической зависимости от этого лекарства или вещества. Когда лекарство или вещество злоупотребления отбирают у зависимости человека, у человека развиваются определенные симптомы, включающие расстройство сна и депрессию и интенсивное стремление к лекарству или веществу злоупотребления. Эти симптомы в связи с настоящим изобретением можно в совокупности описать как абстинентный синдром.

Хотя существуют лекарственные лечения расстройств, вызванных злоупотреблением веществ, они остаются в большей степени неэффективными и неспецифичными, и поэтому, необходимо их усовершенствование. Снижение аппетита и другие

воздействия, например, блокатора повторного поглощения 5-НТ и баспилона представляют собой осознанное препятствие для их рассмотрения для клинического лечения. Было обнаружено, что соединения формулы (I) отличаются как химически, так и фармакологически от лекарств, предлагаемых ранее для лечения лекарственной зависимости. Предпочтительным соединением является FG-5893 (этилат дигидрохлорида метилового эфира 2-[4-[4,4-бис(4-фторфенил)бутил]-1-пиперазинил]-3-пиридин карбоновой кислоты). FG 5893, обладая сходством как для 5-НТ-а, так и для 5-НТг, рецепторов в сочетании с сильными свойствами ингибирования повторного поглощения 5-НТ, представляет новый класс психотропных средств.

Следующий пример предназначен для иллюстрации настоящего изобретения без ограничения его объема.

Метилловый эфир 2-[4-[4,4-бис(4-фторфенил)бутил]-1-пиперазинил]-5-пиридин карбоновой кислоты

20 г (0,061 моля) 1-[4,4-бис(п-фторфенил)бутил]пиперазина, 10 г (0,058 моля) метилового эфира 2-хлор-3-пиридин карбоновой кислоты и 10 г (0,07 моля) карбоната калия, нагревали и перемешивали с 20 мл толуола при 120 °C (температура масляной бани) в течение 20 часов.

После охлаждения добавляли 40 мл толуола. Смесь фильтровали. Толуольный раствор экстрагировали H₂O. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали до выхода 15 г (55 %) свободного основания указанного в заголовке соединения. Сырое основание растворяли в этаноле, и добавляли избыток HCl в этаноле. Этанол добавляли, чтобы высадить этилат дигидрохлорида метилового эфира 2-[4-[4,4-бис(4-фторфенил)бутил]-1-пиперазинил]-3-пиридин карбоновой кислоты, температура плавления 153 - 156 °C (спекшийся).

Дигидрохлоридную соль растворяли в горячей H₂O. Раствор охлаждали для того, чтобы высадить гидрохлоридную соль. Перекристаллизация из смеси ацетон/эфир давала гидрохлорид метилового эфира 2-[4-[4,4-бис(4-фторфенил)бутил]-1-пиперазинил]-3-пиридин карбоновой кислоты, температура плавления 167 - 168 °C. Таблица 1

Сродство лекарственного препарата к подтипам рецептора

K _i (нМ)		
PS 5893	0,7 15	4,0 59
ДВС-дион	ВСЕ	17
Амперозид		

а) * Источники, б)

Н-8-ОН-ДРАТ Т-каль: глицерола кора
"Я-Кетансерия ГОЛОЕНСТО

Ингибирование повторного поглощения "Н-5
свнадгоснаш лоояЯ коры головного мозга

Соединения	IC ₅₀ (нМоль)
23 5893 Баспидрон	0,05 0,12 22
В соответствии со способом Shank, R.P. et al., I Pharmacol. Exp. Ther. 242: 74-84, 1987.	0,02

Для того, чтобы дополнительно проиллюстрировать полезные фармакологические свойства FG 5893, применяли воздействие FG 5893, примененного системно, у крыс Sprague Dawley, стимулированных к хроническому потреблению алкоголя посредством ряда внутрибрюшинных инъекций цианамид в соответствии с ранее описанными экспериментальными методиками (Critch, E.I. и R.D.Myers. Alcohol 4:347-353, 1987), Регистрировали потребление пищи и вес тела.

FG 5893 в дозе 0,5, 1,0 и 2,5 мг/кг вводили дважды в день в течение трех последовательных дней. В то время как контрольные инъекции солевого раствора не оказали воздействия на потребление алкоголя, все дозы FG 5893 существенно снижали потребление алкоголя как в абсолютных единицах г/кг, так и в единицах соотношения между потреблением алкоголя и общим потреблением жидкости, далее дозы FG 5893 1,0 и 2,5 мг/кг продолжали вводить, чтобы подавить потребление алкоголя на протяжении двух 4-дневных испытаний, следующих непосредственно за последовательностью инъекции и после 40-дневного перерыва. Ни на вес тела, ни на потребление пищи крысами FG 5893 не влиял ни в течение, ни после его применения, наводя на мысль о фармакологической специфичности действия этого соединения. Это открытие существенно, поскольку лекарства, которые уменьшают избирательность для алкоголя, потребленного в фармакологически значимой концентрации, обычно уменьшают потребление пищи.

Поэтому соединения формулы (I) и их соли, полученные в результате присоединения кислоты, необходимы для использования при уменьшении интенсивности признаков симптомов абстиненции и при модификации реакции поиска лекарств.

Эффективные количества соединений формулы (I) и их солей, полученных в результате присоединения кислоты, предпочтительно вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в соответствии с обычными способами применения, и из них составляют обычные фармацевтические композиции, включающие эффективное количество активного компонента и соответствующий фармацевтически приемлемый носитель. Такие композиции могут иметь ряд форм, например, растворы, суспензии, эмульсии, таблетки, капсулы и порошки, приготовленные для перорального применения, накладки для чрескожного применения или

стерильные растворы для парентерального применения

Предполагается, что приемлемая дневная доза для использования при лечении расстройств, вызванных злоупотреблением веществами, изменяется от 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг веса тела, в частности от 0,01 мг/кг до 1 мг/кг веса тела, в зависимости от конкретного состояния, которое необходимо лечить, возраста и веса конкретного пациента и восприимчивости конкретного пациента к лекарственной терапии. Точная

индивидуальная дозировка, а также дневная дозировка, будет определяться в соответствии со стандартными медицинскими правилами под руководством врача.

Предполагаются различные добавки для усиления стабильности или легкости применения лекарства. Фармацевтическая композиция может также содержать дополнительные терапевтически полезные вещества, помимо соединения (I).

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Бул'в. Лесі Українки, 26, Київ, 01133, Україна
(044) 254-42-30, 295-61-97

Підписано до друку /*£.<&</ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг 0 6 / обл.-вид.арк. Тираж 50 прим. Зам. 36

УкрІНТЕІ
Вул. Горького, 1В0, Київ, 03680 МСП, Україна
(044) 268-25-22
