



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102523

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 00936

(22) Дата подання заявки: 22.08.2008

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.07.2013

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: 60/957,523,
60/957,525

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: 23.08.2007,
23.08.2007

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: US,
US

(41) Публікація відомостей
про заявку: 26.04.2010, Бюл.№ 8

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.07.2013, Бюл.№ 14

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ PCT/SE2008/050950,
22.08.2008

(72) Винахідник(и):
Ерікссон Гакан (SE),
Поев Вернер (AT)

(73) Власник(и):
АСТРАЗЕНЕКА АБ,
S-151 85 Sodertalje, Sweden (SE)

(74) Представник:
Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30

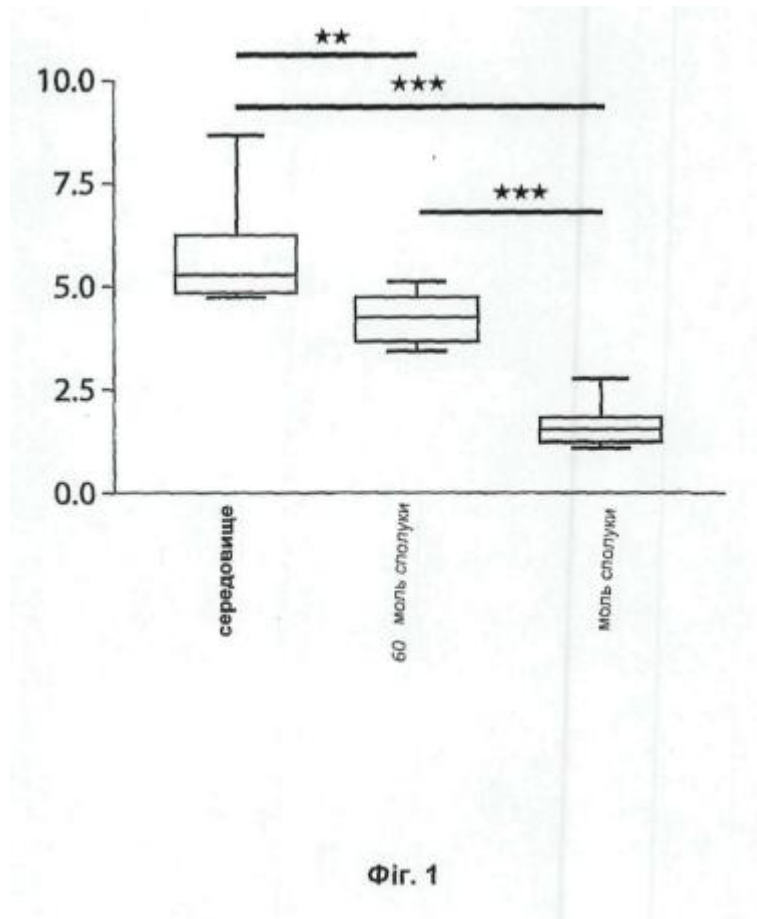
(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
WO 03/089430 A1, 30.10.2003
WO 2006/062465 A1, 15.06.2006
WO 2007/120098 A1, 25.10.2007
WO 03/063876 A2, 07.08.2003
WO 02/055521 A1, 18.07.2002
WO 02/055524 A1, 18.07.2002
EP 1016407 A1, 05.07.2000
STEFANOVA NADIA ET AL. / Oxidative stress
in transgenic mice with oligodendroglial alpha-
synuclein overexpression replicates the
characteristic neuropathology of multiple
system atrophy // THE AMERICAN JOURNAL
OF PATHOLOGY. - vol. 166, no. 3. - March
2005 (2005-03). - P. 869-876
WO 2008/152420 A1, 18.12.2008

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ МІЄЛОПЕРОКСИДАЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МНОЖИННОЇ СИСТЕМНОЇ АТРОФІЇ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується застосування інгібіторів мієлопероксидази (МПО), зокрема 1-(2-ізопропоксіетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-ону або його фармацевтично прийнятної солі, при лікуванні множинної системної атрофії.

UA 102523 C2



Заявлений винахід стосується застосування інгібіторів мієлопероксидази (МРО) або їх фармацевтично прийнятних солей для лікування множинної системної атрофії (MSA). Заявлений винахід також стосується застосування інгібіторів мієлопероксидази (МРО) або їх фармацевтично прийнятних солей для лікування хвороби Хантингтона (HD). Заявлений винахід

5 також стосується застосування інгібіторів мієлопероксидази (МРО) або їх фармацевтично прийнятних солей для нейрозахисту.

Мієлопероксидаза (МРО) – фермент з умістом гему переважно виявлено у поліморфонуклеарних лейкоцитах (PMN). МРО є одним зі членів сімейства різноманітних білків пероксидаз ссавців, що також охоплює пероксидазу еозинофілу, тироїдну пероксидазу, слинну

10 пероксидазу, лактопероксидазу, простгландин-Н-синтазу та інші. Зрілий фермент є димером ідентичних половин. Кожна половина молекули містить ковалентно зв'язаний гем, що виявляє незвичайні спектральні властивості, що відповідають характерному зеленому кольору МРО. Розщеплення дисульфідного містка, що зв'язує дві половини МРО, утворює гемі-фермент, що виявляє спектральні та каталітичні властивості, які не відрізняється від таких у цілого ферменту.

15 Фермент застосовує гідрогенпероксид для окиснення хлориду до гіпохлоритної кислоти. Інші галогеніди та псевдогалогеніди (типу тіоціанату) також є фізіологічними субстратами щодо МРО.

PMN є особливо важливими для агресивних інфекцій. Ці клітини містять МРО із добре документально підтвердженою мікробіцидною дією. PMN діють неспецифічно фагоцитозом

20 щодо поглинання мікроорганізмів, інкорпоруванням їх у вакуолі, названі фагосомами, котрі поєднуються із гранулами, що містять мієлопероксидазу, для утворення фаголізосом. У фаголізосомах ферментативна активність мієлопероксидази призводить до утворення гіпохлоритної кислоти, сильної бактерицидної сполуки. Гіпохлоритна кислота як така є окисником та реагує найбільш активно з тіолами та тіоетерами, але також перетворює аміни в хлораміни та хлорує ароматичні амінокислоти. Макрофаги є великими фагоцитарними клітинами типу PMN, котрі здатні до фагоцитозування мікроорганізмів. Макрофаги можуть генерувати гідрогенпероксид та після активації також утворювати мієлопероксидазу. МРО та гідрогенпероксид також може вивільнюватися із клітин, де реакція із хлоридом може індукувати ураження суміжної тканини.

30 Взаємозв'язок між активністю мієлопероксидази та хворобою може залучатися у неврологічні хвороби з нейрозапальною реакцією, охоплюючи розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера та хворобу Паркінсона.

Реальні клітини МРО є досить наявними у кровообігу в тканині, що піддається запаленню. Більш конкретно МРО, що містить макрофаги, мікроглії, астрогліюцити та/або нейрони, засвідчувались протягом хвороби у ЦНС; при розсіяному склерозі (Nagra RM, et al. Journal of Neuroimmunology 1997; 78(1-2):97-107; Marik C, et al. Brain. 2007; 130: 2800-15; Gray E, et al. Brain Pathology. 2008; 18: 86-95), хворобі Паркінсона (Choi D-K. et al. J. Neurosci. 2005; 25(28):6594-600) та хворобі Альцгеймера (Reynolds WF, et al. Experimental Neurology. 1999; 155:31-41; Green PS. et al. Journal of Neurochemistry. 2004; 90(3):724-33). Це припускає, що деякі

40 аспекти хронічних запалення призводять до величезної деструкції, де фактори від реакції МРО мають важливе значення.

Фермент вивільняється зовнішньоклітинно, а також у фаголізосоми в нейтрофілі (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Кров 1998; 92(9):3007-17). Передумовою для активності МРО є присутність гідрогенпероксиду, генерованого оксидазою NADPH, та наступна дисмутація супероксиду. Окиснений фермент є здатним до застосування багатьох різних субстратів, із котрих найбільш визнаним є хлорид. Як результат цієї реакції утворюється сильний нерадикальний окисник - гіпохлоритна кислота (HOCl). HOCl дуже ефективно окиснює сульфур, який містять амінокислоти типу цистеїну та метіоніну (Peskin AV, Winterbourn CC. Free Radical Biology and Medicine 2001; 30(5):572-9). Це також утворює хлораміни з аміногрупою у білках та інших біомолекулах (Peskin AV. et al. Free Radical Biology and Medicine 2004; 37(10):1622-30). Це хлорує феноли (типу тирозину) (Hazen SL. et al. Mac Free Radical Biology and Medicine 1997; 23(6):909-16) та ненасичені зв'язки у ліпідах (Albert CJ. et al. J. Biol. Chem. 2001; 276(26):23733-41), окиснює центри феруму (Rosen H, Klebanoff SJ. Journal of Biological Chemistry 1982; 257(22):13731-354) та поперечно зшиті білки (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. Biochemistry 2002; 41(4):1293-301). Різні сполуки, що є інгібіторами МРО, розкрито в WO 01/85146, J. Heterocyclic Chemistry, 1992, 29, 343-354, J. Chem. Soc., 1962, 1863, WO03/089430 та WO2006/062465.

Множинна системна атрофія (MSA)

Множинна системна атрофія (MSA) є нейродегенеративним розладом, обумовленим автономною недостатністю та погіршенням моторності від L-допа-несприйнятливих паркінсонізму, мозочкової атаксії та пірамідальних симптомів. Гістологічно існує втрата нейронів

у стріатумі, чорної субстанції pars compacta, мозочку, варолієвому мосту, нижніх оливах та міжмедіалатеральній колонці спинного хребта. Гліальна патологія охоплює астрогліоз, мікрогліальну активацію та α -синуклеїн, що містить олігодендрогліальні цитоплазматичні включення. Явне нейрозапалення із внеском активованої мікроглії, а також цитоплазматичних тілець включення, що містять агреговані та оксидативно модифіковані білки, робить це цікавим для розгляду важливого внеску активності MPO у прогресуючу нейродегенерацію, що характеризує патологію MSA.

Підтримку для інгібування MPO у патології MSA-типу можна генерувати через застосування моделі доклінічної хвороби для MSA, подібної до трансгенних мишей з олігодендрогліальною надекспресією α -синуклеїну людини з або без додавання токсину типу 3-нітропропіонової кислоти.

Хвороба Хантингтона (HD)

Хвороба Хантингтона (HD) є спадкоємним прогресуючим нейродегенеративним розладом, що клінічно характеризується моторними та психіатричними розладами, та патологічно втратою нейронів та гліозом (реакційний астроцитоз), зокрема, у стріатумі та корі головного мозку. HD є нейродегенеративним розладом, спричиненим розповсюдженням повторного CAG у ген HD, що кодує поліглютамін у білку хантингтину. Пояснення патологічних механізмів охоплюють оксидативний стрес, послаблений енергетичний метаболізм та аномальні взаємодії білок-білок. Такі механізми є можливими для зв'язування активності MPO, котрі можуть виявлятися через спостережену надекспресію у патологічну тканину HD (Choi D-K. et al. J. Neurosci. 2005; 25(28):6594-600).

Підтримку для інгібування MPO у патології HD-типу можна генерувати через застосування моделі доклінічної хвороби для HD. Такими моделями можуть бути миші або щури, оброблені мітохондріальними токсинами типу 3-нітропропіонової кислоти або малонату (Matthews RT. et al J. Neurosci. 1998; 18:156-63). Корисними моделями також можуть бути трансгенні миші, які експресують мутанти білку хантингтину з або без додавання токсину типу 3-нітропропіонової кислоти (Bogdanov MB. et al. J. Neurochem. 1998; 71:2642-44).

Існує велика незадоволена потреба в медикаментах, які можна застосовувати для лікування хвороби Хантингтона, для лікування множинної системної атрофії та/або для нейрозахисту.

Виявлено, що інгібітори MPO можна застосовувати для лікування множинної системної атрофії (MSA).

Отже, заявлений винахід стосується застосування інгібітору MPO для виробництва медикаменту для лікування множинної системної атрофії (MSA).

Формулювання "множинна системна атрофія", як тут застосовано, означає згубний прогресуючий нейродегенеративний розлад. Це означає спорадичну альфа-синуклеїнопатію з вегетативною дистонією та паркінсонічною та/або мозочковою моторною недостатністю.

Також виявлено, що інгібітори MPO або їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати для лікування хвороби Хантингтона (HD).

Отже, заявлений винахід також стосується застосування інгібітору MPO або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування хвороби Хантингтона.

Формулювання "хвороба Хантингтона", як тут застосовано, означає спадкоємний прогресуючий нейродегенеративний розлад, що клінічно характеризується моторними та психіатричними розладами та патологічно характеризується втратою нейронів та гліозу (реакційний астроцитоз), зокрема, у стріатумі та корі головного мозку.

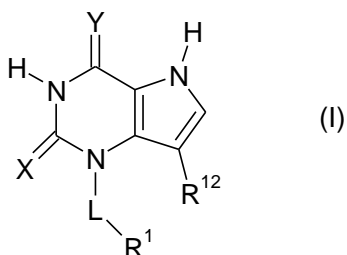
Далі заявлений винахід також стосується застосування інгібіторів MPO або їх фармацевтично прийнятної солі для нейрозахисту. Отже, заявлений винахід стосується застосування інгібітору MPO для виробництва медикаменту для нейрозахисту.

Термін "нейрозахист", як тут застосовано, визначено як запобігання втрати нервових клітин та/або резерву волокон нервових клітин.

Термін "лікування", як тут застосовано, стосується реверсування, пом'якшення, затримання або інгібування розвитку або запобігання розладу або стану, до якого такий термін стосується, або одного або більше симптомів такого розладу або стану.

Приклади сполук, що можна застосовувати як MPO-інгібітори, є наступними:

1) Сполука формули (I)



де:

Принаймні, один X та Y – S, та інший – O або S;

L – безпосередній зв'язок або C₁₋₇алкілен, де вказаний C₁₋₇алкілен, як варіант, містить гетероатом, вибраний із групи: O, S (O)_n та NR⁶, та вказаний C₁₋₇алкілен, як варіант, містить один або два подвійні зв'язки карбон-карбон, та вказаний C₁₋₇алкілен, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: OH, галоген, CN та NR⁴R⁵, C₁₋₆алкіл та C₁₋₆алкоксил, вказаний C₁₋₆алкоксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з киснем;

n – ціле число 0, 1 або 2;

R¹ – гідроген або

R¹ – насичене або частково ненасичене 3 – 7-членне кільце, що, як варіант, містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані із групи: O, N та S, та, як варіант, містить карбоніл, де вказане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C₁₋₇алкіл, C₁₋₇алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³, де вказаний C₁₋₇алкоксил, як варіант, далі заміщено C₁₋₆алкоксилем, та, як варіант, містить карбоніл суміжний з киснем, та вказаний C₁₋₇алкіл, як варіант, далі заміщено гідроксилем або C₁₋₆алкоксилем, та вказаний C₁₋₇алкіл або C₁₋₆алкоксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з киснем або на будь-якій позиції в C₁₋₇алкілі; або

R¹ – ароматична кільцева система, вибрана із групи: феніл, біфеніл, нафтил або моноциклічна або біциклічна гетероароматична кільцева структура, що містить 1 – 3 гетероатоми, незалежно вибрані із групи: O, N та S, указана ароматична кільцева система, як варіант, є заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, SO₂R⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, OH, C₁₋₇алкіл, C₁₋₇алкоксил, CN, CONR²R³, NR²COR³ та COR³, вказаний C₁₋₇алкоксил, як варіант, далі заміщено C₁₋₆алкоксилем, та вказаний C₁₋₆алкоксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з киснем, та вказаний C₁₋₇алкіл, як варіант, далі заміщено гідроксилем або C₁₋₆алкоксилем та вказаний C₁₋₇алкіл або C₁₋₆алкоксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з киснем або на будь-якій позиції в алкілі;

R¹² – гідроген, галоген або карбон, як варіант, заміщений одним – трьома атомами галогену;

у кожному випадку, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ та R¹⁰ незалежно – гідроген, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкоксил, указаний алкоксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з киснем, указаний C₁₋₆алкіл, як варіант, далі заміщено наступним: галоген, C₁₋₆алкоксил, CHO, C₂₋₆алканол, OH, CONR⁷R⁸ та NR⁷COR⁸;

або групи NR²R³, NR⁴R⁵ та NR⁹R¹⁰ кожна незалежно – 5 – 7-членне насичене азициклічне кільце, яке, як варіант, містить один додатковий гетероатом, вибраний із групи: O, S та NR¹¹, указане азициклічне кільце, як варіант, далі заміщено наступним: галоген, C₁₋₆алкоксил, CHO, C₂₋₆алканол, OH, CONR⁷R⁸ та NR⁷COR⁸;

у кожному випадку R⁷, R⁸ та R¹¹ незалежно – гідроген або C₁₋₆алкіл, або група NR⁷R⁸ – 5 – 7-членне насичене азициклічне кільце, яке, як варіант, містить один додатковий гетероатом, вибраний із групи: O, S та NR¹¹;

або її фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати їх солей. Ці сполуки описано в WO 2006/062465.

2) Сполука, вибрана із групи:

1-бутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(2-флуор-бензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-[2-(2-метоксіетокси)-3-пропоксибензил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-(6-етокси-піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

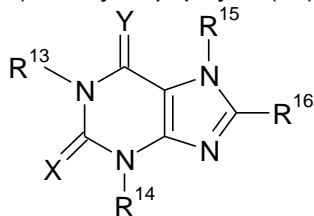
1-піперидин-3-ілметил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

1-бутил-4-тіоксо-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піроло[3,2-d]піримідин-2-он;

1-(2-ізопропоксиетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;

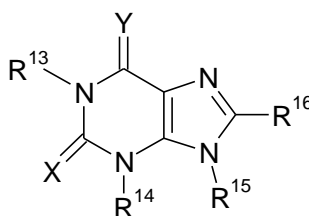
1-(2-метокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(2-етокси-2-метилпропіл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(піперидин-4-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(1-метилпіперидин-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[2-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(2-метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(3-метоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(2,4-диметоксибензил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(3-(2-етоксіетокси)піридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(1H-індол-3-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(1H-бензімідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(5-хлоро-1H-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(5-флуоро-1H-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(1H-індол-6-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(1H-індол-5-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(5-флуоро-1H-індол-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(1H-імідазол-5-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-(1H-імідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 1-[(4,5-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 7-бromo-1-ізобутил-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он; та
 1-(3-хлорфеніл)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он;
 або її фармацевтично прийнятні солі, сольват або сольват її солі. Ці сполуки описано в WO 2006/062465.

3) Сполука формули (IIa) або (IIb)



(IIa)

or



(IIb)

де:

один X та Y – S, та інший – O або S;

R¹³ – гідроген або C₁₋₆алкіл;

R¹⁴ – гідроген або C₁₋₆алкіл; указаний C₁₋₆алкіл, як варіант, заміщено наступним:

i) насичене або частково ненасичене 3 – 7-членне кільце, як варіант, містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані із групи: O, N та S, та, як варіант, містить карбоніл; указане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, гідроксил, C₁₋₆алкоксил та C₁₋₆алкіл; указаний C₁₋₆алкіл, як варіант, далі заміщено гідроксилом або C₁₋₆алкоксилом; або

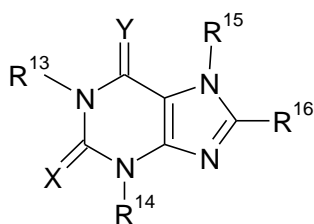
ii) C₁₋₆алкоксил; або

iii) ароматичне кільце, вибране із групи: феніл, фурил або тієніл; указане ароматичне кільце, як варіант, далі заміщено наступним: галоген, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкоксил;

R¹⁵ та R¹⁶ незалежно – гідроген або C₁₋₆алкіл;

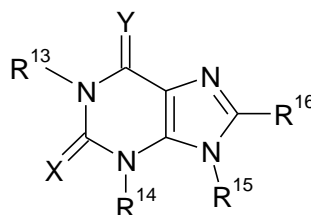
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват її солі. Ці сполуки описано в WO 2003/089430.

Згідно з одним аспектом заявленого винаходу вказаний інгібітор МРО вибрано зі сполуки формули (IIa) або (IIb)



(IIa)

or



(IIb)

де:

X – S, та Y – O;

R¹³ – гідроген або C₁₋₆алкіл;

5 R¹⁴ – C₁₋₆алкіл, заміщений насиченим або частково ненасиченим 3 – 7-членним кільцем, як варіант, містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані із групи: O, N та S, та, як варіант, містить карбоніл; указане кільце, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, гідроксил, C₁₋₆алкоксил та C₁₋₆алкіл; указаний алкіл, як варіант, далі заміщено гідроксилом або C₁₋₆алкоксилом;

10 R¹⁵ та R¹⁶ незалежно – гідроген або C₁₋₆алкіл;

або фармацевтично прийнятні солі, сольвати або сольвати їх солі. Ці сполуки описано в WO 2003/089430.

4) Сполука, вибрана із групи::

1,3-діізобутил-8-метил-6-тіоксантин;

15 1,3-дибутил-8-метил-6-тіоксантин;

3-ізобутил-1,8-диметил-6-тіоксантин;

3-(2-метилбутил)-6-тіоксантин;

3-ізобутил-8-метил-6-тіоксантин;

20 3-ізобутил-2-тіоксантин;

3-ізобутил-2,6-дитіоксантин;

3-ізобутил-8-метил-2-тіоксантин;

3-ізобутил-7-метил-2-тіоксантин;

3-циклогексилметил-2-тіоксантин;

25 3-(3-метоксипропіл)-2-тіоксантин;

3-циклопропілметил-2-тіоксантин;

3-ізобутил-1-метил-2-тіоксантин;

3-(2-тетрагідрофурил-метил)-2-тіоксантин;

3-(2-метокси-етил)-2-тіоксантин;

3-(3-(1-морфолініл)-пропіл)-2-тіоксантин;

30 3-(2-фурил-метил)-2-тіоксантин;

3-(4-метоксибензил)-2-тіоксантин;

3-(4-флуорбензил)-2-тіоксантин;

3-фенетил-2-тіоксантин;

(+)-3-(2-тетрагідрофурил-метил)-2-тіоксантин;

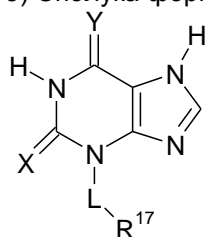
35 (-)-3-(2-тетрагідрофурил-метил)-2-тіоксантин; та

3-н-бутил-2-тіоксантин;

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват її солі. Ці сполуки описано в WO 2003/089430.

40 (-)-Енантіомер 3-(2-тетрагідрофурил-метил)-2-тіоксантин – 3-(2R-тетрагідрофурил-метил)-2-тіоксантин та (+)-енантіомер 3-(2-тетрагідрофурил-метил)-2-тіоксантин – 3-(2S-тетрагідрофурил-метил)-2-тіоксантин.

5) Сполука формули (III)



III

де

Принаймні, один X та Y – S, та інший – O або S;

L – $(R^{18})_p$ -Q-($CR^{19}R^{20}$)_r; де $(R^{18})_p$ та $(CR^{19}R^{20})_r$ кожний, як варіант, містить один або два

подвійні або потрійні зв'язки;

5 де Q – O, S(O)_n, NR²¹, NR²¹C(O), C(O)NR²¹ або зв'язок;

де R¹⁸ вибрано із групи: C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкоксил, указаний C₁₋₆алкіл або вказаний C₁₋₆алкоксил, як варіант, заміщено наступним: OH, галоген, CF₃, CHF₂, CFH₂, CN, NR²²R²³, феноксил або арил; та, де вказаний феноксил, як варіант, заміщено наступним: C₁₋₆алкіл, галоген або C₁₋₆алкоксил; та, де вказаний феноксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з

10 оксигеном та, де вказаний C₁₋₆алкоксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з оксигеном;

де R¹⁹ та R²⁰ незалежно вибрані із групи: гідроген, OH, галоген, CF₃, CHF₂, CFH₂, CN, NR²²R²³, C₁₋₆алкіл, феноксил та C₁₋₆алкоксил; де вказаний феноксил або C₁₋₆алкоксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з оксигеном; та, де вказаний феноксил, як варіант, заміщено наступним: C₁₋₆алкіл, галоген або C₁₋₆алкоксил;

15 де p – ціле число 0, 1, 2, 3 або 4 та r – ціле число 0, 1, 2, 3 або 4; та, де 1 < p + r < 7;

R¹⁷ – моно- або біциклічна гетероароматична кільцева система, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи: N, O та S; де вказана моно- або біциклічна гетероароматична кільцева система, як варіант, є конденсованою з одним або двома 5- або 6-членними насиченими або частково насиченими кільцями, що містять один або більше атомів, вибраних із

20 групи: C, N, O та S, де вказана моно- або біциклічна гетероароматична кільцева система як така або конденсована з одним або двома 5- або 6- членними насиченими або частково насиченими кільцями, як варіант, є заміщеною одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, CHF₂, CH₂F, CF₃, SO_(n)R²⁴, SO_(n)NR²⁴R²⁵, (CH₂)_nR²⁶, NR²²R²³, OH, C₁₋₇алкіл, C₁₋₇алкоксил, феноксил, арил, CN, C(O)NR²⁷R²⁶, NR²C(O)R²⁶, C(O)R²⁶, 5- або 6-членне насичене

25 або частково насичене кільце, що містить один або більше атомів, вибраних із групи: C, N, O або S, та моно- або біциклічна гетероароматична кільцева система, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи: N, S або O; та, де вказаний C₁₋₇алкоксил, як варіант, заміщено наступним: C₁₋₇алкоксил або арил; та, де вказаний C₁₋₇алкоксил або указаний феноксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з оксигеном; та, де вказаний C₁₋₇алкіл, як варіант, заміщено

30 гідроксилом або C₁₋₆алкоксилом; та, де вказаний C₁₋₇алкіл, як варіант, містить карбоніл на будь-якій позиції в C₁₋₇алкілі; та, де вказаний феноксил, як варіант, заміщено наступним: C₁₋₆алкіл, галоген або C₁₋₆алкоксил;

у кожному випадку, R²⁷, R²⁶, R²², R²³, R²¹, R²⁴ та R²⁵ незалежно вибрано із групи: гідроген, C₁₋

35 алкіл, C₁₋₆алкоксил, арил та феноксил; указаний C₁₋₆алкоксил або феноксил, як варіант, містить карбоніл, суміжний з оксигеном; та вказаний C₁₋₆алкіл, як варіант, заміщено наступним: галоген, C₁₋₆алкоксил, CHO, C₂₋₆алканойл, OH, C(O)NR²⁸R²⁹ або NR²⁸C(O)R²⁹; та вказаний арил або указаний феноксил, як варіант, заміщено наступним: C₁₋₆алкіл, галоген або C₁₋₆алкоксил;

або групи NR²⁷R²⁶, NR²²R²³ та NR²⁴R²⁵ кожна незалежно – 5 – 7-членне насичене

40 азациклічне кільце, яке, як варіант, містить один додатковий гетероатом, вибраний із групи: O, S та NR³⁰, указане кільце, як варіант, далі заміщено наступним: галоген, C₁₋₆алкоксил, CHO, C₂₋₆алканойл, OH, C(O)NR²⁸R²⁹ або NR²⁸C(O)R²⁹;

у кожному випадку R²⁸, R²⁹ та R³⁰ незалежно – гідроген або C₁₋₆алкіл, або група NR²⁸R²⁹ – 5 –

7-членне насичене азациклічне кільце, яке, як варіант, містить один додатковий гетероатом,

45 вибраний із групи: O, S та NR³⁰;

n – ціле число 0, 1 або 2;

за умови, що для R¹⁷ тієніл або фурил є виключеними;

та за умови, що коли Q – O, S(O)_n, NR²¹, NR²¹C(O) або C(O)NR²¹, тоді є p більшим або

дорівнює 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват її солі. Ці сполуки описано в

50 PCT/SE2007/000349.

6) Сполука, вибрана із групи::

3-(піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

3-(піридин-3-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

3-(піридин-4-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

55 3-[[3-етокси-4-(2-етоксіетокси)піридин-2-іл]метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

3-[(5-флуоро-1Н-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

3-[(5-флуоро-1Н-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

3-[(2-бутил-4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

3-(1Н-бензімідазол-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

60 3-[1-(1Н-бензімідазол-2-іл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6Н-пурин-6-он;

- 3-[(5-хлоро-1H-індол-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он та
 3-[(4-флуоро-1H-індол-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[2-(1H-бензімідазол-2-іл)етил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-(1H-піразол-3-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 5 3-[(5-метилпіразин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[(3-ізопропілізоксазол-5-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[(6-бутоксипіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[(4-бутоксипіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 10 3-[(3-бутоксипіридин-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[2-(піридин-2-ілметокси)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[(1-детил-1H-індол-2-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-(2-феніл-2-піридин-2-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 15 3-(хінолін-4-ілметил)-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[(6-феноксипіридин-3-іл)метил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[2-[(хінолін-4-ілметил)аміно]етил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-(2-[(1-метил-1H-індол-3-іл)метил]аміно)етил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-2-[метил(хінолін-4-ілметил)аміно]етил]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 20 3-(2-амінопропіл)-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он трифлуорацетат;
 3-2-[(піридин-2-ілметил)аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он
 трифлуорацетат;
 3-2-[(піридин-3-ілметил)аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-2-[(піридин-4-ілметил)аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 25 3-(2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он
 трифлуорацетат;
 3-[2-[(6-трифлуорметил)піридин-3-іл]метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-
 пурин-6-он трифлуорацетат;
 3-(2-[(4,6-дихлорпіримідин-5-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-
 он;
 30 3-[2-[(2-(диметиламіно)піримідин-5-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-
 пурин-6-он;
 3-2-[(хінолін-2-ілметил)аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он
 трифлуорацетат;
 35 3-2-[(хінолін-3-ілметил)аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-(2-[(1-трет-бутил-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-
 тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[2-[(1-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]аміно)пропіл]-
 2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 40 3-2-[(1H-бензоімідазол-2-ілметил)аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-2-[(1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-іл)метил]аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-
 пурин-6-он трифлуорацетат;
 3-2-[(1-(4-метилфеніл)сульфоніл)-1H-пірол-2-іл)метил]аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-
 тетрагідро-6H-пурин-6-он трифлуорацетат;
 45 3-(2-[(1-метил-1H-пірол-2-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-2-[(1-(4-втор-бутилфеніл)-1H-пірол-2-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-
 6H-пурин-6-он;
 3-[2-[(1-(3-метоксифеніл)-1H-пірол-2-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-
 пурин-6-он;
 50 3-[2-[(2,5-диметил-1-(1,3-тіазол-2-іл)-1H-пірол-3-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-
 тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-[2-[(4-(3-хлорбензоіл)-1-метил-1H-пірол-2-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-
 тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 3-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 55 3-(2-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-
 он;
 3-(2-[(4-бромо-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-
 пурин-6-он;
 3-(2-[(1-метил-1H-індол-3-іл)метил]аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;
 60 2-тіоксо-3-[2-[(1H-1,2,3-тріазол-5-ілметил)аміно]пропіл]-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;

3-[2-({[1-(бензилокси)-1H-імідазол-2-іл]метил}аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;

3-(2-({[6-бромо-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл]метил}аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;

5 3-[2-({[1-[2-(2-метоксифенокси)етил]-1H-пірол-2-іл]метил}аміно)пропіл]-2-тіоксо-1,2,3,7-тетрагідро-6H-пурин-6-он;

N-[1-метил-2-(6-оксо-2-тіоксо-1,2,6,7-тетрагідро-3H-пурин-3-іл)етил]піридин-2-карбоксамід;

N-[1-метил-2-(6-оксо-2-тіоксо-1,2,6,7-тетрагідро-3H-пурин-3-іл)етил]нікотинамід;

N-[1-метил-2-(6-оксо-2-тіоксо-1,2,6,7-тетрагідро-3H-пурин-3-іл)-етил] ізонікотинамід;

10 N-[1-метил-2-(6-оксо-2-тіоксо-1,2,6,7-тетрагідро-3H-пурин-3-іл)етил]-1,8-нафтиридин-2-карбоксамід;

N-[1-метил-2-(6-оксо-2-тіоксо-1,2,6,7-тетрагідро-3H-пурин-3-іл)етил]хінолін-2-карбоксамід;

N-[1-метил-2-(6-оксо-2-тіоксо-1,2,6,7-тетрагідро-3H-пурин-3-іл)етил]піримідин-2-карбоксамід;

та

15 N-[1-метил-2-(6-оксо-2-тіоксо-1,2,6,7-тетрагідро-3H-пурин-3-іл)етил]-1H-імідазол-2-карбоксамід трифлуорацетат;

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват її солі. Ці сполуки описано в PCT/SE2007/000349.

Для застосування в медицині фармацевтично прийнятні солі можуть бути корисними для отримання сполук згідно із заявленим винаходом. Описані тут придатні фармацевтично прийнятні солі сполук охоплюють кислотно-адитивні солі, котрі, наприклад, можна отримувати змішуванням розчину сполуки, згідно із заявленим винаходом, з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, як-то хлоридна кислота, сульфатна кислота, метансульфонова кислота та фумарова кислота. Крім того, де сполуки мають кислотну частину, їх придатні фармацевтично прийнятні солі можуть охоплювати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; та солі, утворені із придатними органічними лігандами, наприклад, четвертинні солі амонію.

Вираз "фармацевтично прийнятні солі" охоплює фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі та фармацевтично прийнятні катіонні солі. Вираз "фармацевтично прийнятні катіонні солі" означає, але без обмеження, такі солі, як солі лужних металів, (наприклад, натрію та калію), солі лужноземельних металів (наприклад, кальцію та магнію), солі алюмінію, солі амонію, та солі з органічними амінами, як-то бензатин (N,N'-добензилетилендіамін) та холін. Вираз "фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі" означає, але без обмеження, так солі, як гідрохлорид, гідробромід та сульфат.

35 Фармацевтично прийнятні катіонні солі, що містять вільні карбонові кислоти, можна легко отримувати реакцією вільної кислотної форми із прийнятною основою. Типовими основами є натрій гідроксид, натрій метоксид та натрій етоксид. Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, що містять вільні групи аміну, можна легко отримувати реакцією вільної основної форми із прийнятною кислотою.

40 Застосування оптичних ізомерів інгібіторів МРО є також у рамках заявленого винаходу. Інгібітори МРО, що мають асиметричний атом карбону, є хіральними сполуками, і залежно від присутності асиметричних атомів інгібітори МРО можуть існувати у формі сумішей ізомерів, зокрема, рацематів, або у формі чистих ізомерів, як-то конкретні енантіомери.

Фармацевтичні композиції

45 Описані тут інгібітори МРО або їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати стандартними способами, як-то перорально, парентерально, через слизову оболонку (наприклад, сублінгвально або букально), місцево, трансдермально, ректально, інгаляцією (наприклад, назально або глибокою інгаляцією в легені). Парентеральне застосування охоплює, але без обмеження, внутрішньовенне, інтраартеріальне, інтраперитонеальне, підшкірне, внутрішньом'язове, інтратекальне або способом високого тиску.

Для букального застосування інгібітори МРО або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути у формі таблеток або пастилок, утворених звичайним способом. Наприклад, таблетки та капсули для перорального застосування можуть містити звичайні наповнювачі, як-то зв'язуючі (наприклад, сироп, гуміарабік, желатина, сорбіт, трагакант, рослинний клей із крохмалю або полівінілпіролідон), наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль із маїсу, кальцій фосфат або сорбіт), змащувачі (наприклад, магній стеарат, стеаринова кислота, тальк, поліетиленгліколь або діоксид силіцію), дезінтегратори (наприклад, картопляний крохмаль або натрій крохмаль-гліколят), або зволожувальні агенти (наприклад, натрій лаурилсульфат). Таблетки можна покривати способами, які добре відомі в рівні техніки. Такі препарати також можна формувати як супозиторії для ректального застосування, які,

наприклад, містять звичайні основи супозиторію, як-то масло какао або інші гліцериди.

Композиції для інгаляції, що містять інгібітори МРО або їх фармацевтично прийнятні солі типово постачають у формі розчину, суспензії або емульсії, та їх можна застосовувати у вигляді сухого порошку, або у формі аерозолу, застосовуючи звичайний пропелент, як-то дихлордифлуорметан або трихлорфлуорметан. Типові місцеві та трансдермальні композиції містять звичайні водні або неводні наповнювачі, як-то краплі для очей, креми, мазі, лосьйони та пасти, або є у формі лікувального пластиру, бляшки або плівки.

Додатково описані тут інгібітори МРО або їх фармацевтично прийнятні солі можна komponувати для парентерального застосування ін'єкцією або подовженою інфузією. Композиції для ін'єкції можуть бути у формі суспензій, розчинів або емульсій у оливному або водному наповнювачі, та можуть містити складові композиції, як-то суспендувальні агенти, стабілізатори та/або диспергатори. Альтернативно, активні складові можуть бути у формі порошку для komponування перед застосуванням із придатним наповнювачем (наприклад, стерильною водою без пірогену).

Інгібітори МРО або їх фармацевтично прийнятні солі згідно із заявленим винаходом також можна komponувати, як депо-препарат. Так довгодіючі композиції можна застосовувати імплантацією (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або внутрішньом'язовою ін'єкцією. Відповідно, сполуки заявленого винаходу можна komponувати із придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, як емульсія у прийнятній олії), іонообмінними смолами, або, як важкорозчинні похідні (наприклад, як важкорозчинна сіль).

Для перорального застосування фармацевтична композиція, що містить інгібітори МРО або їх фармацевтично прийнятні солі згідно із заявленим винаходом може мати наступні форми: розчини, суспензії, таблетки, пігулки, капсули, порошки, тощо. Таблетки, що містить різні наповнювачі, як-то натрій цитрат, кальцій карбонат та кальцій фосфат застосовують із різними дезінтеграторами, як-то крохмаль, переважно – картопляний, або тапіоковий крохмаль, та певним комплексом силікатів разом із зв'язуючими, як-то полівінілпіролідон, сахароза, желатина та гуміарабік. Додатково для утворення таблетки можна застосовувати змащувачі, як-то магній стеарат, натрій лаурилсульфат та тальк. Тверді композиції подібного типу також застосовують як наповнювачі у м'яких та твердих желатинових капсулах; кращі матеріали при цьому також охоплюють лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколи високої молекулярної маси.

Альтернативно, інгібітори МРО або описані тут їх фармацевтично прийнятні солі можна вводити в рідкі пероральні препарати, як-то водні або оливні суспензії, розчини, емульсії, сиропи або, наприклад, еліксири. Більш того, композиції, що містить ці сполуки можна надавати як сухий продукт для поєднання перед застосування з водою або іншим придатним наповнювачем. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, як-то суспендувальні агенти, як-то сорбіт сироп, синтетичні та природні смоли, як-то трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатина, сироп глюкози/цукор, желатина, гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гель алюміній стеарату, емульгатори, як-то лецитин, сорбітмоноолеат, або гуміарабік; неводні наповнювачі (котрі охоплюють їстівні олії), як-то мигдалева олія, фракціонована кокосова олія, жирні естери, пропіленгліколь та етиловий спирт; і консерванти, як-то метил- або пропіл-п-гідроксибензоат та сорбінова кислота. Рідкі форми, у які описані тут композиції можна вводити для застосування перорально або ін'єкцією, охоплюють водні розчини, придатні ароматизовані сиропи, водні або олійні суспензії та ароматизовані емульсії з їстівними оліями, як-то бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири та адекватні фармацевтичні наповнювачі.

Коли водні суспензії та/або еліксири є бажаними для перорального застосування, описані тут сполуки можна комбінувати з різними підсолоджувачами, ароматизаторами, барвниками, емульгаторами та/або суспендувальними агентами, а також такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та їх комбінаціями різного типу. Придатні диспергатори або суспендувальні агенти для водних суспензій охоплюють наступне: синтетичні та природні смоли, як-то трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатина.

Інгібітори МРО або описані тут їх фармацевтично прийнятні солі також можна застосовувати у композиції контрольованого (визначеного) вивільнення, як-то композиція повільного вивільнення або швидкого вивільнення. Такі описані тут композиції контрольованого вивільнення можна отримувати, застосовуючи способи, добре відомі спеціалістам. Спосіб застосування повинен визначати лікар або інший спеціаліст у рівні техніки після оцінки стану та потреб пацієнта.

Таким чином, ефективна доза інгібітору МРО або їх фармацевтично прийнятних солей

згідно із заявленим винаходом можна змінювати залежно від факторів, як-то стан пацієнта, суворість симптомів розладу, а також ефективності вибраної конкретної сполуки, способу застосування, віку та маси пацієнта, тощо. Визначення дози є в межах кваліфікації звичайного спеціаліста. Точність композиції, шлях застосування та дозування може вибирати окремий спеціаліст залежно від стану пацієнта. Кількість дозування та інтервал можна регулювати індивідуально для забезпечення в плазмі рівнів активної частини, котрі достатніми для підтримування терапевтичної дії.

Типово, ефективна доза інгібіторів МРО або їх фармацевтично прийнятних солей загалом потребує застосування сполук у межах 1 – 1 000 мг. Згідно з одним втіленням заявленого винаходу вказана межа дорівнює 2 – 800 мг або 2 – 400 мг. В альтернативному втіленні заявленого винаходу кількість інгібітору МРО вибрано, приблизно, із групи: 5, 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 500, 550, 600, 700 та 800 мг.

Опис способів

Лікування трансгенних (tg) або дикого типу мишей 3NP також складає найбільш прийнятні моделі HD (Brouillet E. et al. Prog. Neurobiol. 1999; 59:427-68). Це стосується підгострої системної ін'єкції цього мітохондріального комплексу токсину II. Цей токсин створює в мишей стріарні враження HD-типу та створює метаболічне порушення, що виникає в HD. Протягом його широкого застосування (Fernagut PO. et al. Neuroscience. 2002; 114:1005-17) продемонстровано кореляцію між часом курсу та інтенсивністю моторного розладу, застосовуючи напівкількісну шкалу (оцінку брадикинезії, тулубову дистонію, дистонію задньої кінцівки та затиск та послаблення поступального контролю) та суворість стріарного ураження (втрата нейронів та астроцитна реакція). Також продемонстровано погіршення сенсомоторної інтеграції, застосовуючи кількісні тести, відомі як чутливі до стріатонігральної дисфункції, як-то загальна активність, полюс-тест та тест на пряму переміщення. Отже, деякі важливі поведінкові та патофізіологічні кінцеві положення, важливі для HD, є такими, як у застосовуваній моделі MSA. Таким чином, стріарна патологія, охоплюючи втрату нейронів та складові моторного режиму в моделі MSA, згаданої нижче, також відображають патологію HD.

Нову модель мишей MSA розроблено індукуванням оксидативного стресу в трансгенних мишей олігодендрогліальною α -синуклеїновою експресією (описаною тут). Ця модель репродукує головні невропатологічні особливості хвороби, охоплюючи наступне: стріатонігральна дегенерація (SND), оливомостомозочкова атрофія (OPCA), астрогліоз та мікрогліоз, комбіновані з олігодендрогліальними нерозчинними α -синуклеїновими включеннями. Мітохондріальне інгібування за допомогою 3NP у присутності гліальних цитоплазматичних включень у трансгенних мишей індукує картину селективної нейронної смерті клітин, типової для MSA у цих тварини (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166:869-76).

Таким чином, у заявленому винаході, інгібітори МРО застосовували для послаблення активності МРО у моделі мишей з MSA, що складається з олігодендрогліальної α -SYN надекспресії у трансгенних мишей, яких піддавали мітохондріальному інгібуванню 3-нітропропіоною кислотою (3NP). Дії супроводжувались застосуванням установлених імуногістологічних та поведінкових способів для оцінки участі МРО у патогенезі MSA та можливої нейрозахисної дії моделі MSA.

Трансгенна чорна субстанція pars compacta (SNc) піддавали ранній втраті нейронів, асоційованій з олігодендрогліальною α -синуклеїнопатією протягом часу між двома та чотирма місяцями віку. Ця рання втрата нейронів корелювала з мікрогліальною активацією у SNc. Пригнічення мікрогліозу протягом періоду віку між 2 та 4 місяцями виявило нейрозахисну дію для нігральних нейронів. Отримані дані дозволять припустити, що комбінована трансгенна та нейротоксична модель MSA у мишей являє собою доклінічний тест для нових терапевтичних кандидатур щодо MSA, для ранньої "мінімальної зміни" або пізно розвинутої "різко вираженої" MSA-парадигми.

Мікрогліальна активація є видатною знахідкою у MSA мозку. У надекспресії трансгенних дикого типу мишей α -синуклеїном людини під контролем промотору протеоліпідного білку (PLP) було показано, що такі миші мали інтенсивну мікрогліальну активацію, головним чином, у білій речовині, що не є випадком у дикого типу мишей C57Bl/6 (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166:869-76). Крім того, мікрогліальна активація є високо інтенсифікованим наслідком після впливу 3NP, супроводжуваним нейронною дегенерацією MSA-типу. Кореляція мікрогліальної активації із втратою нейронних клітин означає, що мікрогліальні фактори здатні, принаймні, частково опосередковувати нейродегенерацію вивільненням різновиду реакційних часточок оксигену, нітроген оксиду (NO), цитокінів або хемокінезу.

Тварини

Застосовували всього 30 (PLP)- α -синуклеїнованих трансгенних мишей. Тварин тримали при

12/12 годинному циклі темноти/світла з вільним доступом до їжі та води у приміщенні для тварин Медичного університету Інсбруку. Усі експерименти проводили згідно із законом Австрії та після дозволу федерального міністра освіти, науки та культури Австрії для експериментів з тваринами.

5 Групи

Контрольна група (n=10) мишей з MSA (tg+3NP), оброблена наповнювачем (циклодекстрином, отриманим від AstraZeneca) п.о. (пероральним застосуванням)

Низькодозова група (n=10) мишей з MSA (tg+3NP), оброблена 1-(2-ізопропоксиетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-оном (сполука I; отримана від AstraZeneca), 2x60 мкмоль/кг, п.о.

Високкодозова група (n=10) мишей з MSA (tg+3NP), оброблена сполукою I (отримана від AstraZeneca), 2x180 мкмоль/кг, п.о.

1-(2-Ізопропоксиетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро-піроло[3,2-d]піримідин-4-он (сполука I, лікування) починали протягом одного тижня до першої інтоксикації 3NP та зупиняли через три тижні після першої інтоксикації 3NP (дивись протокол інтоксикації 3NP, нижче). Тварини піддавали поведінковим тестам протягом 3-4 тижнів після початку експерименту. На 28 добу тварини піддавали перфузії під глибокою анестезією тіопенталом та мозок збирали для гістологічного аналізу втрати нейронів та гліозу.

Інтоксикація 3NP

20 Мишей хронічно інтоксикували 3NP повільним збільшенням дози токсину згідно з раніше застосовуваною схемою (тобто інтраперитонеальні ін'єкції 4x10 мг/кг, 4x20 мг/кг, 4x40 мг/кг, 4x50 мг/кг кожен 12-ту годину протягом 8 діб) для моделювання MSA (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166:869-76)

Сполука I, лікування

25 Ліки та наповнювач (0,1 моль/л меглуміну із 20мас./об.% гідроксипропіл-β-циклодекстрином, pH 10,8) зберігали при 4°C. Миші отримували потрібну дозу ліків/наповнювачу (10 мл/кг) двічі щоденно перорально через зонд протягом указанного періоду.

Поведінка

30 Поведінкові тести проводили не зважаючи на лікувальний статус згідно з обґрунтованою процедурою: оцінка клінічної шкали, полюсний тест та тест довжини кроку спонтанної локомоторної активності (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166:869-76)

Клінічної оцінка масштабу моторності.

35 Раніше описано шкалу рейтингу для оцінки затиску задньої кінцівки, загальної локомоторної активності, дистонії задньої кінцівки, дистонії тулубу та реакції на постуральну стимуляцію (0, нормально; 1 слабо порушено, та 2 явно ушкоджено). (Fernagut PO. et al. Neuroscience. 2002; 114:1005-17)

Активність відкритого поля

40 Для тесту локомоторної активності мишей застосовували Flex Field Activity System (San Diego Instruments, CA, USA), котра дозволяє моніторинг та підрахунок реального часу горизонтальної та вертикальної локомоторної активності 544 каналами фотовипромінювання. Мишей розташовували в центрі відкритого поля (40,5 x 40,5 x 36,5 см) та тестували фотовипромінюванням протягом 15 хвилин завжди в то же самий час доби (17,00 год.). Тести проводили у темній кімнаті, що була повністю ізольованою від зовнішніх перешкод та світла протягом періоду тесту.

45 Довжина кроку

Довжина кроку передніх кінцівок та задніх кінцівок мишей вимірювали після звикання до тесту протягом 3 діб перед його виконанням згідно з Fernagut et al. (Fernagut PO. et al. Neuroscience. 2002; 114:1005-17) зі слабкою модифікацією. Кінцівки кожної тварини зволожували нетоксичним харчовим барвником, та кожній миші дозволяли пробігти по смузі паперу (42 см довжини, 4,5 см ширини) донизу по яскравому коридору в напрямку до темного боксу. Після трьох пробіжок вимірювали довжину кроку задніх кінцівок з кожного боку, вилучаючи початок (7 см) та кінець пробіжки (7 см). Визначали величину довжини кроку для кожної кінцівки.

Препарат тканини

55 Тварин під наддозою тіопенталу піддавали перфузії 4% параформальдегіду (PFA) pH=7,4. Мозок швидко видаляли та зберігали протягом 24 годин у 4% PFA при 4°C. Після кріозахисту в 20% сахарозі/0,1M розчин PBS, pH 7,4, мозок заморожували та зберігали при -80°C. Серійні зрізи (всього 7 комплектів) робили на кріостаті (Leica) та збирали для гістологічних забарвлень (одна серія на предметні стекла) та імуногістохімії (6 серій вільного блукування).

60 Забарвлення Нісла: коронарні зрізи через увесь мозок наносили на предметні стекла та

обробляли для стандартного забарвлення крезильовим фіолетовим.

Імуноцитохімію робили згідно зі стандартними протоколами (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166:869-76) на зрізках вільного блукання (40 мкм) для аналізу нейронної та гліальної патології в моделі MSA у мишей. Застосовували наступні первинні антитіла: анти-ТН тирозингідроксилаза (Sigma); анти-DARPP-32 (допамін та фосфопротейн 32, регульований циклічним аденозин 3',5'-монофосфатом); анти-GFAP (гліальний волоконцевий кислотний білок, Roche Diagnostics GmbH); анти-CD11b: (Serotec). Вторинними антитілами, як прийнятими, біотинілували анти-мишині або анти-пацюкові IgG. Коротко, після промивання у буферованому фосфатом фізіологічному розчині (PBS) зрізи інкубували у 0,3% H₂O₂, промивали знов та блокували протягом 1 години в 10% нормальній козиній сироватці у PBS з 0,3% Triton-X100 (PBS-T), а потім протягом ночі інкубували в первинному антитілі пси 4°C. Після промивання у PBS-T, зрізи інкубували протягом 1 годин у вторинному антитілі, знов промивали та інкубували ще одну годину в комплексі авідину-біотину (Elite Kit, Vector). Кінець кінцем, реакцію візуалізували 3,3'-діамінобензидином.

Стереологію робили, застосовуючи автоматизовану систему аналізу зображення (мікроскоп Nikon E-800, відеокамера CCD, Optronics MicroFire, Goleta, USA; Stereo Investigator Software, MicroBrightField Europe e.K., Magdeburg, Germany). Для підрахунку нейронів у стріатумі, чорної субстанції pars compacta, ядра варолієвого мосту та нижніх олив застосовували оптичний фракціонатор. Клітини Пуркин'є рахували тільки в області, що охоплює шар клітин Пуркин'є, як раніше повідомлено (German DC. et al. Neuroscience. 2001; 105:999-1005). Усі дані були виражені як середнє значення \pm SEM. Гліальну активацію у чорній субстанції та стріатумі вимірювали визначенням оптичної щільності у цільовій області трансдиференціюванням цієї області в серійні зрізи. Для всіх отриманих статистичних критеріїв уважався достовірним рівень вірогідності 5% ($p < 0,05$).

Результати

Дія обробки сполукою на моторну поведінку мишей з MSA

Спостерігали значне поліпшення в середньодобовій оцінці моторності у мишей з MSA, оброблених сполукою I, порівняно з мишами, обробленими наповнювачем (фіг. 1). Також було значне поліпшення при виконанні згинання після лікування високою дозою сполуки I (180 мкмоль/кг). Було вражено підйом на задні лапи та активність відкритого поля (фіг. 2).

Аналогічно, було значне поліпшення у виконанні тесту на довжину кроку після лікування високою дозою сполуки I (180 мкмоль/кг), ліва та права задні кінцівки були однаково уражені (фіг. 3).

Дія сполуки I на лікування невропатології в мишей з MSA

Висока доза сполуки I (180 мкмоль/кг) є нейрозахисною стосовно стріатонігральної дегенерації у мишей з MSA (фіг. 4). Очевидно – на TH імунопозитивні клітини у чорній субстанції, допамінергічні кінці у стріатумі а також стратіарні DARPP-32 імунореакційні нейрони. Висока доза сполуки I (180 мкмоль/кг) є нейрозахисною стосовно оливомостомозочкової атрофії у мишей з MSA. Захист нижнього оливового комплексу, варолієвого мосту ядра та клітин Пуркин'є у мозочку (фіг. 5).

Високу дозу сполуки I (180 мкмоль/кг) асоціювали з пригніченням мікрогліальної активації, ще одного маркера нейрозапалення, у мишей з MSA. Це бачили у чорній субстанції та стріатумі (фіг. 6). Це означає, що ми фармакологічно підтвердили припущений раніше (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166:869-76) зв'язок активацією мікроглії та нейродегенерацією.

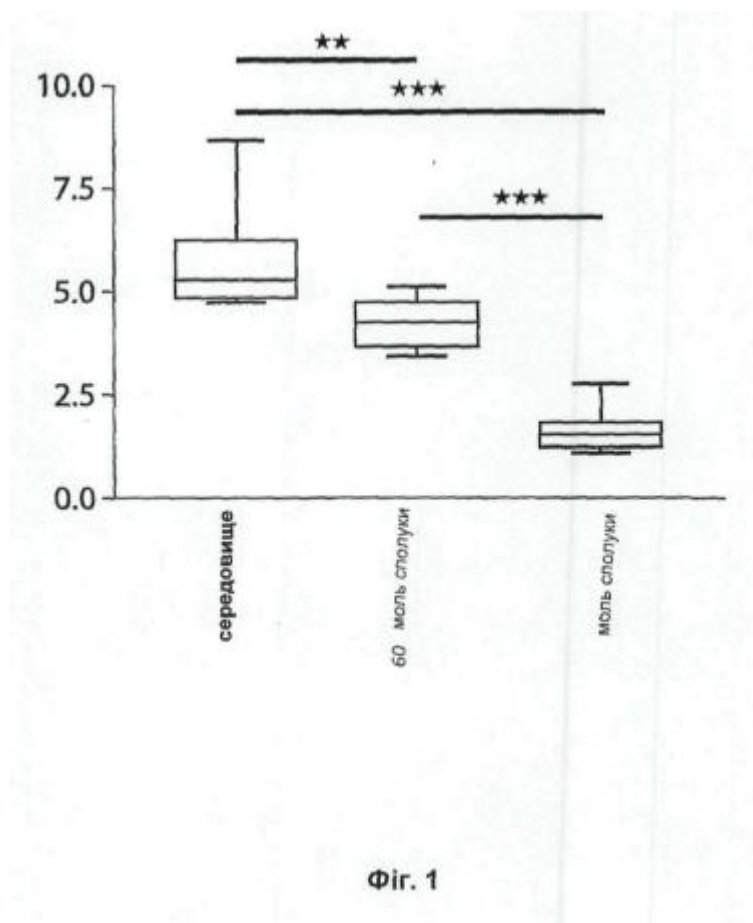
Підсумок отриманих даних

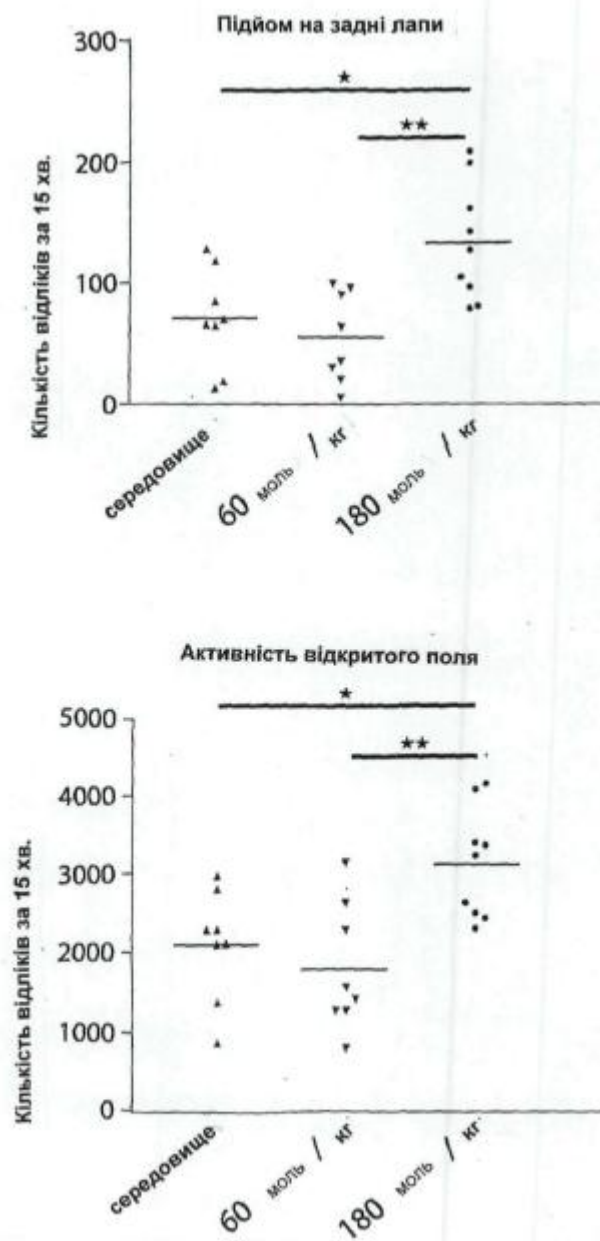
Показано значний нейрозахист при лікуванні сполукою I. Нейрони були збережені згідно рівнів чорної субстанції pars compacta, стріатуму, кори мозочку, ядер варолієвого мосту ядра та нижнього оливового комплексу. Цей нейрозахист супроводжувався функціональним поліпшенням, визначеним різними поведінковими тестами. Дія сполуки I також стосувалася пригнічення мікрогліальної активації. Дані підтверджують, що інгібітори MPO здатні до нейрозахисту у станах, що супроводжуються нейрозапаленням, охоплюючи MSA, PD та HD.

Широко розповсюджений нейрозахист, не обмежений тільки підгрупою нейронів, через зменшену втрату нейронних клітин та/або зменшену втрату нейронних кінців після лікування у моделі цього типу інгібітором MPO, буде мати додаткову підтримку, бо інгібітори MPO здатні до нейрозахисту також при нейродегенеративних розладах у людини. Нейрозахист усіх уражених нейронних фенотипів, баз будь-якого винятку, в описаній моделі під дією інгібіторів MPO, слід уважати яким доказом щодо нейрозахисної дії інгібіторів MPO, але без обмеження тільки щодо MSA, PD та хвороби Хантингтона.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування 1-(2-ізопропоксіетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-ону або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування множинної системної атрофії.
2. Застосування за п. 1, де добова доза 1-(2-ізопропоксіетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-ону або його фармацевтично прийнятної солі є у межах 1-1000 мг.
3. Спосіб лікування множинної системної атрофії, який полягає в тому, що фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість 1-(2-ізопропоксіетил)-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідропіроло[3,2-d]піримідин-4-ону або його фармацевтично прийнятної солі застосовують до суб'єкта при потребі його лікування.





Фіг. 2

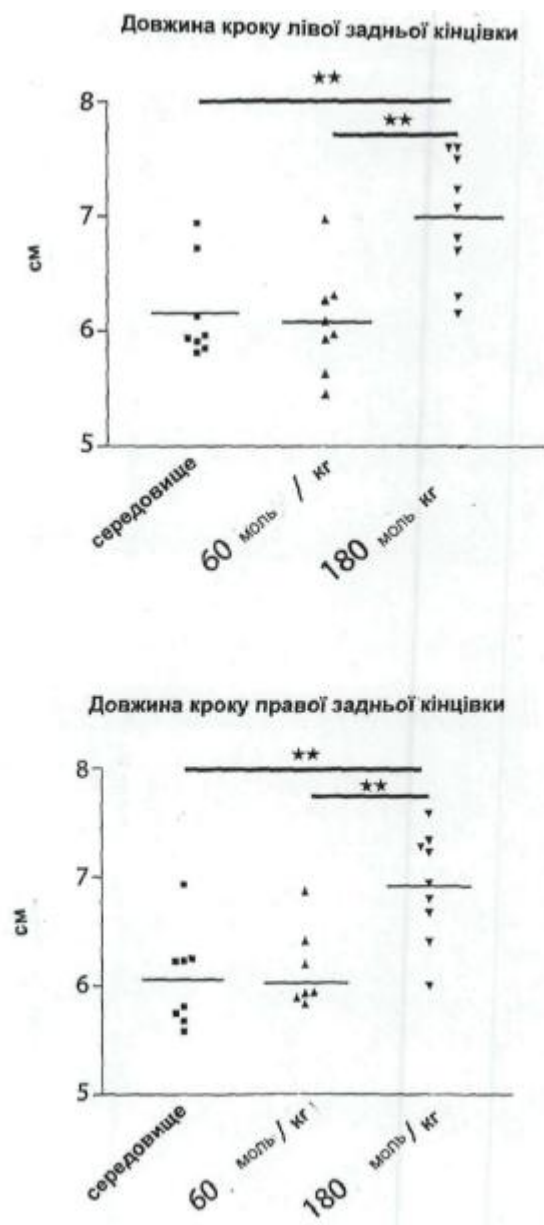
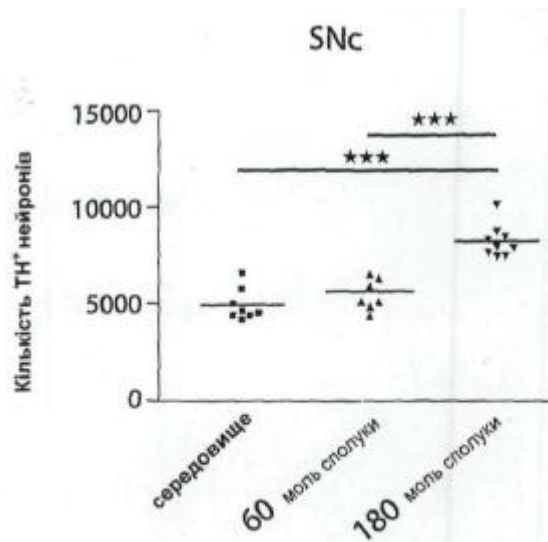


Fig. 3



Фіг. 4А



Фіг. 4В

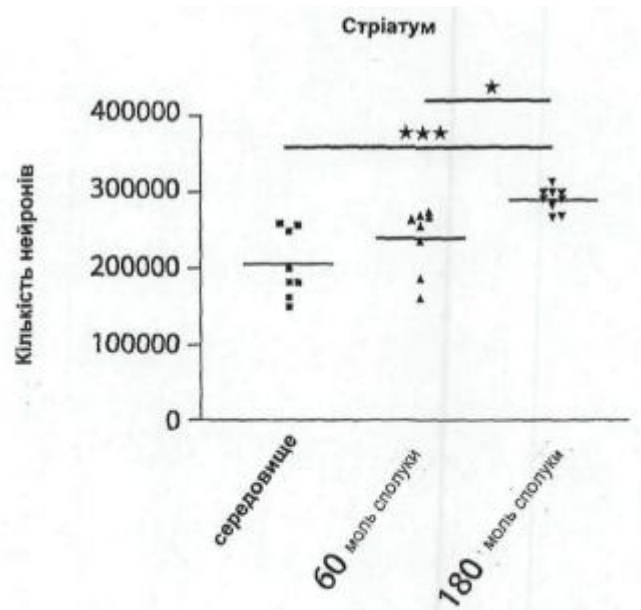


Fig. 4C

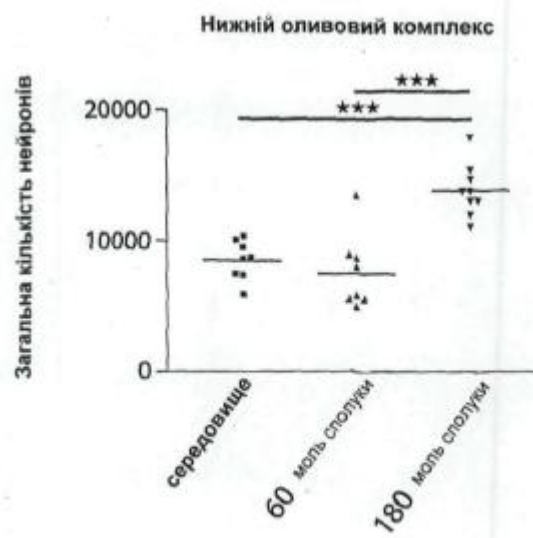


Fig. 5A

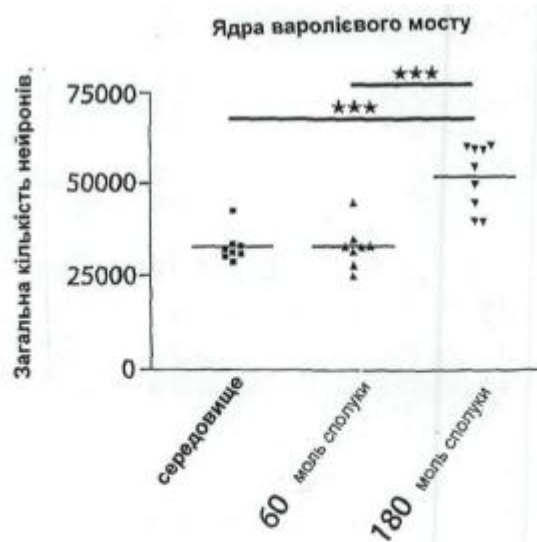


Fig. 5B

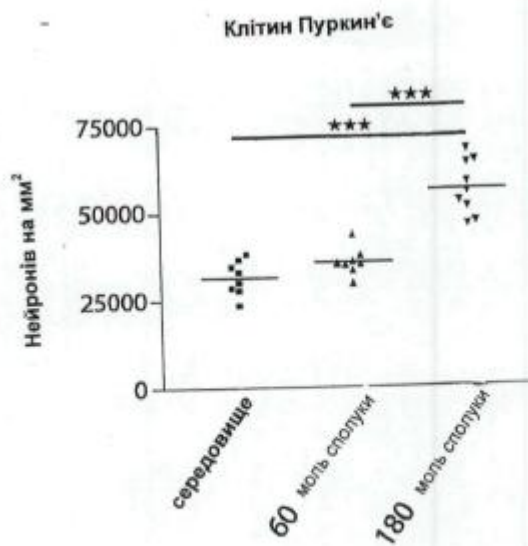


Fig. 5C

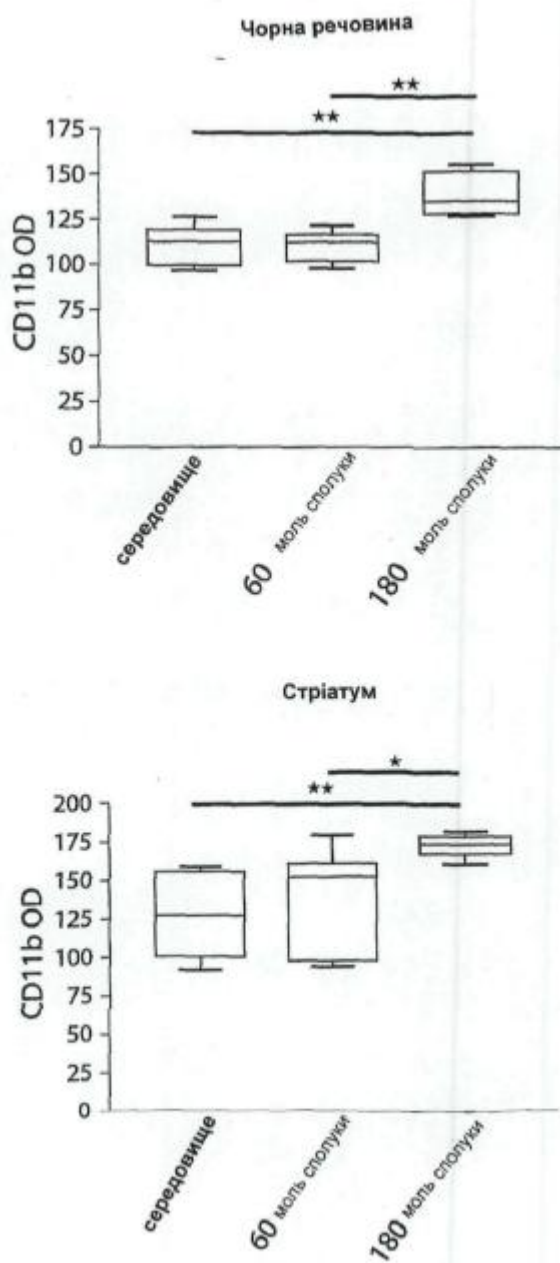


Fig. 6

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601