



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88169

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 38/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПЕПТИДНИХ СПЛУК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕВРОПАТИЧНОГО БОЛЮ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ТРИЙЧАСТИМ НЕРВОМ

1

2

(21) а200700160

(22) 09.06.2005

(24) 25.09.2009

(86) РСТ/ЕР2005/006202, 09.06.2005

(31) 04013635.0

(32) 09.06.2004

(33) EP

(31) 60/578,062

(32) 09.06.2004

(33) US

(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.

(72) ШТЬОР ТОМАС, DE, РАУШКОЛЬБ-ЛОФЛЕР
КРИСТИНА, DE

(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ, DE

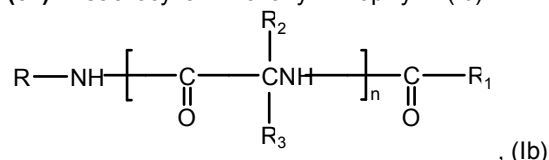
(56) WO 02/074784 A, 26.09.2002

US 5773475 A, 30.06.1998

WO 00/00463 A, 06.01.2000

EP 1243263 A, 25.09.2002

(57) 1. Застосування сполуки Формули (Ib)



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 однією електроноакцепторною групою та/або щонайменше однією електронодонорною групою;

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, причому кожний з них є незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електронодонорною групою та/або щонайменше однією електроноакцепторною групою;

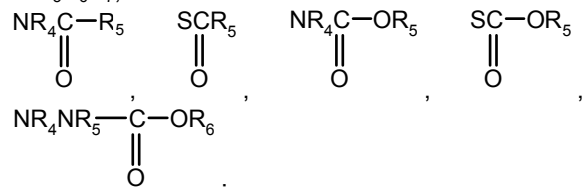
та

кожний з R₂ та R₃ незалежно один від іншого 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 кожний з R₂ та R₃ може бути незаміщеним або заміщений щонайменше однією електроноакцепторною групою та/або щонайменше однією електронодонорною групою; і де гетероцикліл у R₂ та R₃ є фурил, тієніл, піразоліл, піроліл, метилпіроліл, імідазоліл, індоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізотiazоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хіноліл, триазоліл, тетразоліл, ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл, тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пуриніл, індолініл, піразоліндиніл, імідазолінніл, імідазоліндиніл, піролідінніл, фуразаніл, N-метиліндоліл, метилфурил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піридил, епоксигрупа, азиридиногрупа, оксетаніл, азетидиніл або, в разі присутності N у гетероциклілі, його N-оксид;

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 щонайменше однією електронодонорною групою та/або щонайменше однією електроноакцепторною групою, де гетероцикліл має таке саме значення, як у R₂ або R₃, за умови, що, якщо 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, незаміщений або заміщений щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

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

(13) C2

(11) 88169

(19) UA

незалежно один від одного можуть бути незаміщеними або заміщеними щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

$R_7 \in R_6$ або COOR_6 , або COR_6 , причому R_7 може бути незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

$R_8 \in$ водень або нижчий алкіл, або арил-нижчий алкіл, причому арильна або алкільна групи можуть бути незаміщеними або заміщеними щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою; причому електроноакцепторна група або/та електронодонорна група незалежно одна від одної вибрані з групи, яку складають галогени, нітрогрупа, алканойл, форміл, арилалканойл, арилоїл, карбоксил, карбалкокси-, карбоксамідо-, ціаногрупа, сульфоніл, сульфоксид, гетероциклі, гуанідин, четвертинний амоній, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, солі сульфонію, гідроксил, нижча алкоксигрупа, нижчий алкіл, аміногрупа, нижчий алкіл-аміногрупа, ди(нижчий алкіл)-аміногрупа, аміногрупа-нижчий алкіл, меркаптогрупа, меркаптоалкіл, алкілтіогрупа, алкілдитіогрупа, арил, галогеналкіл, арилоксигрупа, нижчий алкіл-меркаптогрупа та дисульфід (нижчий алкіл-дитіогрупа); і

$n \in 1-4$; і

$a \in 1-3$;

або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки, для виготовлення фармацевтичної композиції, придатної для профілактики, полегшення або/та лікування невропатичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом.

2. Застосування за п. 1, причому болем є біль, пов'язаний з невралгією трійчастого нерва, мононевропатії або/та атипичний лицевий біль.

3. Застосування за будь-яким із пп. 1-2, причому один з R_2 та $R_3 \in$ водень.

4. Застосування за будь-яким із пп. 1-3, причому $n = 1$.

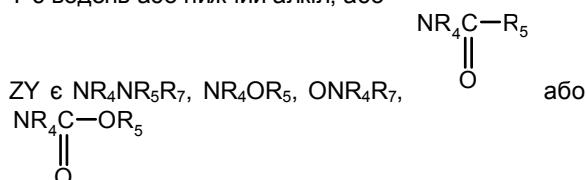
5. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому один із R_2 та $R_3 \in$ водень та $n = 1$.

6. Застосування за будь-яким із пп. 1-5, причому $R \in$ арил-нижчий алкіл та $R_1 \in$ нижчий алкіл.

7. Застосування за будь-яким із пп. 1-6, причому R_2 та R_3 незалежно один від іншого \in водень, нижчий алкіл або ZY ;

$Z \in O, NR_4$ або PR_4 ;

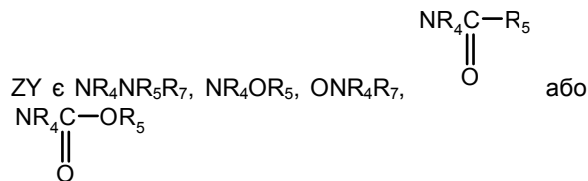
$Y \in$ водень або нижчий алкіл; або



8. Застосування за п. 7, причому $R_2 \in$ водень та $R_3 \in$ нижчий алкіл або ZY ;

$Z \in O, NR_4$ або PR_4 ;

$Y \in$ водень або нижчий алкіл;



9. Застосування за будь-яким із пп. 1-8, причому $R_2 \in$ водень та $R_3 \in$ нижчий алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електронодонорною групою або/та щонайменше однією електроноакцепторною групою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 .

10. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, причому $R_3 \in$ нижчий алкіл, незаміщений або заміщений гідроксилом або нижчою алкоксигрупою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де R_4, R_5 та R_7 незалежно один від одного \in водень або нижчий алкіл, $R \in$ арил-нижчий алкіл, причому арильна група може бути незаміщеною або заміщеною електроноакцепторною групою, та $R_1 \in$ нижчий алкіл.

11. Застосування за будь-яким із пп. 1-10, причому арилом \in феніл, незаміщений або заміщений галогеном.

12. Застосування за будь-яким із пп. 1-11, причому сполукою \in

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

O-метил-N-ацетил-D-серин-*m*-фторбензиламід;

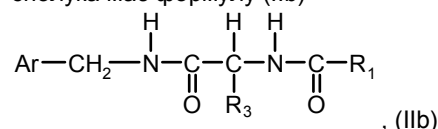
O-метил-N-ацетил-D-серин-*n*-фторбензиламід;

N-ацетил-O-фенілгліцинбензиламід;

бензиламід D-1,2-(N,O-диметилгідроксиламіно)-2-ацетамідооцтової кислоти або

бензиламід D-1,2-(O-метилгідроксиламіно)-2-ацетамідооцтової кислоти.

13. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, причому сполука має формулу (IIb)



де $Ar \in$ феніл, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном;

$R_3 \in -CH_2-Q$, де $Q \in$ нижча алкоксигрупа, що містить 1-6 атомів вуглецю, та

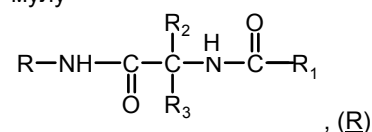
$R_1 \in$ нижчий алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

14. Застосування за п. 13, причому $Ar \in$ незаміщений феніл.

15. Застосування за п. 13, причому галогеном \in фтор.

16. Застосування за будь-яким із пп. 13-15, причому $R_3 \in -CH_2-Q$, де $Q \in$ алкоксигрупа, що містить 1-3 атоми вуглецю.

17. Застосування за будь-яким із пп. 1-16, причому сполука знаходиться у R-конфігурації і має формулу



де

$R \in$ бензил, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном,

$R_3 \in -CH_2-Q$, де $Q \in$ нижча алкоксигрупа, що містить 1-6 атомів вуглецю, та

R₁ є нижчий алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

18. Застосування за п. 17, причому сполука є практично енантімерно чистою.

19. Застосування за п. 17 або п. 18, причому R є незаміщений бензил.

20. Застосування за пп. 17 або 18, причому галогеном є фтор.

21. Застосування за будь-яким із пп. 17-20, причому R₃ є -CH₂-Q, де Q є алкоксигрупа, що містить 1-3 атоми вуглецю.

22. Застосування за п. 1 або п. 2, причому сполукою Формули (Ib) є (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

23. Застосування за п. 22, причому сполука є практично енантімерно чистою.

24. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція придатна для лікування дозами згаданої сполуки щонайменше 50 мг/доба, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, щонайменше 200 мг/доба, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, щонайменше 300 мг/доба, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайменше 400 мг/доба.

25. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція придатна для лікування дозами згаданої сполуки щонайбільше 6 г/доба, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, щонайбільше 1 г/доба і відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайбільше 600 мг/доба.

26. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція придатна для лікування зростаючими добовими дозами до досягнення певної заздалегідь визначеної добової дози, яку підтримують незмінною впродовж подальшого лікування.

27. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція придатна для лікування трьома дозами на добу, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, двома

дозами на добу, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, однією дозою на добу.

28. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція придатна для введення в організм пацієнта для забезпечення концентрації у плазмі від 0,1 мкг/мл до 15 мкг/мл (у мінімумі) та від 5 мкг/мл до 18,5 мкг/мл (у максимумі), обчисленої як середнє значення для множини хворих, яких піддають лікуванню.

29. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція придатна для перорального або внутрішньовенного введення.

30. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція додатково містить додаткову активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування невропатичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом.

31. Застосування за п. 30, причому фармацевтична композиція включає єдину дозовану форму або включає окрему дозовану форму, яка включає першу композицію, що містить сполуку за будь-яким із п. 1 і пп. 3-23, та другу композицію, що містить згадану додаткову активну речовину.

32. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція придатна для введення в організм ссавців.

33. Застосування за п. 32, причому фармацевтична композиція придатна для введення людям.

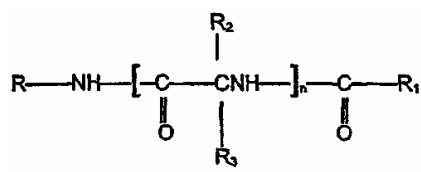
34. Фармацевтична композиція, яка містить (a) сполуку, яка відповідає визначенням, поданим у будь-якому з п. 1 та пп. 3-23, та

(b) додаткову активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування невропатичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом.

35. Фармацевтична композиція за п. 34, яка являє собою єдину дозовану форму або яка містить окрему дозовану форму, яка містить першу композицію, що містить сполуку за будь-яким із п. 1 і пп. 3-23, та другу композицію, що містить додаткову активну речовину (b).

Цей винахід спрямовано на застосування одного із класів пептидних сполук для лікування болю при невралгії трійчастого нерва.

Відомо, що деякі пептиди впливають на діяльність центральної нервової системи (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 однією електроноакцепторною або електронодонорною групою;

R₁ є водень або нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, гетероцикліл-нижчий алкіл, гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, причому кожний з них є незаміщеним або заміщеним електронодонорною або електроноакцепторною групою;

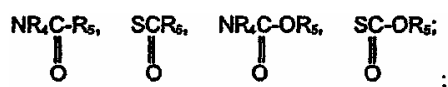
кожний з R₂ та R₃ незалежно від іншого є водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкіл-гетероцикліл,

нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл або група Z-Y, причому кожний з R₂ та R₃ є незаміщеним або заміщений щонайменше однією електроноакцепторною або електронодонорною групою;

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 електронодонорною або електроноакцепторною групою, за умови, що якщо Y є галоген, то Z є 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 електроноакцепторною або електронодонорною групою;

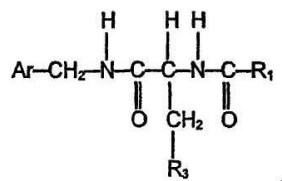
R₇ є R₆ або COOR₈ або COR₈;

R₈ є водень або нижчий алкіл, або арил-нижчий алкіл, причому арильна або алкільна групи можуть бути незаміщеними або заміщеними електроноакцепторною або електронодонорною групою; і

n є 1-4; і

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, незаміщений або заміщений галогеном; R₃ є нижча алкоксигрупа; і R₁ є метил.

Патенти США №5,378,729 та №5,773,475 включені до цього опису шляхом посилання. Однак у жодному з цих патентів не описано застосування цих сполук як специфічних аналгетиків для лікування болю при невралгії трійчастого нерва.

WO 02/074297 стосується застосування сполук, що відповідають Формулі (IIa), де Ar є феніл, який може бути заміщений щонайменше одним галогеном, R₃ є нижча алкоксигрупа, яка містить 1-3 атоми вуглецю, і R₁ є метил, для виготовлення фармацевтичних композицій, корисних для лікування алодинії, пов'язаної з болем, який виникає унаслідок периферичної невропатії.

WO 02/074784 стосується застосування сполук, що відповідають Формулі (Ia) або/та Формулі (IIa), які мають болезаспокійливу дію, для лікування різних типів та симптомів гострого та хронічного болю, особливо не-невропатичного запального болю, наприклад, болю при ревматоїдному артриті або/та болю при вторинному запальному остеоартриті.

Біль є суб'єктивним відчуттям, і сприйняття болю є функцією певних складових центральної нервової системи (ЦНС). Як правило, сигнали від шкідливих (периферичних) подразників передаються у центральну нервову систему (ЦНС) заздалегідь, але біль не завжди пов'язаний зі шкідливим впливом. Існує широке різноманіття типів клінічного болю, які зумовлені різними патофізіологічними механізмами та вимагають різних підходів до їх лікування.

Відчуття болю можна охарактеризувати трьома основними типами клінічного болю:

- гострий біль,
- хронічний біль,
- невропатичний біль.

Гострий клінічний біль може бути зумовлений, наприклад, запаленням або пошкодженням м'яких тканин. Цей тип болю є адаптивним та має біологічно релевантну функцію застереження та уможливлення загоєння та відновлення вже пошкодженої частини тіла шляхом попередження її подразнення. Захисна функція досягається шляхом надання пошкодженій або запаленій області гіперчутливості до усіх подразників, що призводить до уникання контакту з будь-яким зовнішнім подразником. Нейронні механізми, що лежать в основі цього типу клінічного болю, досить добре досліджені, і можливим є ефективна боротьба з гострим клінічним болем за допомогою, наприклад, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID) та інших засобів, до опіоїдів включно, залежно від типу та поширення больового відчуття.

Хронічний клінічний біль має форму тривалих сенсорних розладів, що є наслідками постійних периферичних патологічних станів, наприклад, раку або хронічного запалення (наприклад, артриту), або ж може бути незалежним від ініціюючих явищ. В останньому випадку болі відзначаються поганою адаптивністю, не забезпечують переваг із точки зору виживання і дуже часто не піддаються ефективному лікуванню.

Існує кілька причин людської невропатії зі значним різноманіттям симптомів та неврологічних розладів. Болісні невропатії визначаються як неврологічні розлади, що характеризуються тривалим болем та гіперчутливістю у частині тіла, в якій порушена сенсорна іннервація, однак, пошкодження сенсорних нервів не завжди спричиняє невропатичний біль; у таких випадках звичайно спостерігається не гіперчутливість або біль, а втрата чутливості.

Невропатичний біль підрозділяється на периферичний та центральний невропатичний біль. Периферичний невропатичний біль спричиняється ураженням або інфекцією периферичних сенсорних нервів, в той час як центральний невропатичний біль спричиняється пошкодженням ЦНС

або/та спинного мозку. Як периферичний, так і центральний невропатичний біль може виникати без явного початкового пошкодження нервів.

Звичайні аналгетики, наприклад, опіоїди та нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID) недостатньо мірою полегшують хронічні аномальні больові синдроми, наприклад, периферичний та центральний невропатичний біль, внаслідок недостатньої ефективності або побічних ефектів, пов'язаних з їхнім застосуванням. У пошуках альтернативних режимів лікування, спрямованих на задовільне та тривале полегшення болю, випробовувалися кортикостероїди, блокада провідності, гліцерин, антидепресанти, місцеві анестетики, гангліозиди та електростимуляція, але корисними засобами проти різних типів периферичних невропатичних больових станів виявилися, головним чином, протисудомні засоби. Певна підгрупа пацієнтів із невропатичними болями реагує на опіоїди. Карбамазепін є ефективним щодо зниження інтенсивності болю у пацієнтів з невралгією трійчастого нерва.

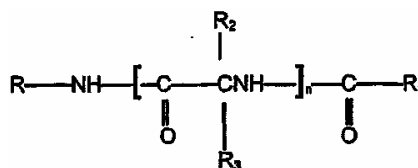
Оскільки одним із головних синдромів невропатії та відчуття невропатичного болю з виразною механоалодією як найбільш порушуючим працездатність клінічним симптомом вважається загальна гіперактивність та некерований низький поріг активації сенсорних нейронів, то селективне інгібування цього патофізіологічного явища замість загального інгібування високотривалих подразників (за допомогою, наприклад, місцевих анестетиків) нормального сенсорного болювого відчуття забезпечує виразні переваги.

Механізми невралгії трійчастого нерва є недостатньо вивченими. У сучасних способах лікування вдаються до різноманітних фармакологічних, хірургічних, фізичних і психологічних варіантів підходу. Однак дані для багатьох із цих способів лікування все ще залишаються обмеженими. Мононевропатії, взагалі, можуть бути спричинені будь-якою травмою або пошкодженням або можуть навіть існувати без відомої причини, що часто спостерігається у разі атипового лицьового болю.

Про застосування сполук Формули (Ib) або/та Формули (IIb) для лікування болю при невралгії трійчастого нерва не повідомлялось. Таким чином, цей винахід стосується застосування згаданих сполук Формули (Ib) або/та Формули (IIb) для одержання фармацевтичної композиції для профілактики, полегшення або/та лікування невропатичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом, та інших видів мононевропатій або атипового лицьового болю.

Несподівано застосування сполук (Ib) або/та (IIb), зокрема, (R)-2-ацетамід-N-бензил-3-метоксипропіонамід (SPM 927), продемонструвало значну ефективність щодо зниження підвищеної механічної чутливості у пацієнтів із пошкодженням підчочномкового нерва. Таким чином, згадані сполуки є придатними як аналгетичні або/та протиалодінічні сполуки для лікування невропатичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом. Наслідком лікування SPM 927, зокрема, є значне підвищення порогу реакції, що вказує на аналгетичну або/та протиалодінічну активність при невралгії трійчастого нерва.

Сполука за цим винаходом 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, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, причому R є незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електроноакцепторною групою та/або щонайменше однією електронодонорною групою;

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, причому кожний з них є незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електронодонорною групою та/або щонайменше однією електроноакцепторною групою;

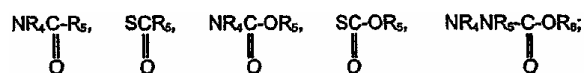
та

кожний з R₂ та R₃ незалежно від іншого 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 кожний з R₂ та R₃ є незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електроноакцепторною групою та/або щонайменше однією електронодонорною групою;

Z є O, S, S(O)_n, 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 щонайменше однією електронодонорною групою та/або щонайменше однією електроноакцепторною групою, за умови, що якщо 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, незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

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 неза-

міщеними або заміщеними щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

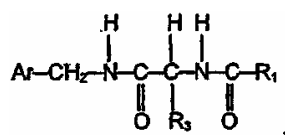
R_7 є R_6 або $COOR_8$ або COR_8 , причому R_7 може бути незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

R_8 є водень або нижчий алкіл, або арил-нижчий алкіл, причому арильна або алкільна групи можуть бути незаміщеними або заміщеними щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою; і

$n \in 1-4$; і

$a \in 1-3$.

Сполуки, яким віддається перевага, мають загальну Формулу (IIb)



Формула (IIb)

де

Ar є арил, особливо феніл, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном; R_3 є $-\text{CH}_2-\text{Q}$, де Q є нижча алкоксигрупа; і R_1 є нижчий алкіл, особливо метил.

Предметом цього винаходу є також фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули (Ib) або/та Формули (IIb), придатна для профілактики, полегшення або/та лікування невротичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом.

Термін "нижчий алкіл", вжитий окремо або в комбінації з термінами для 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-, пропоксис-, бутокси-, ізобутокси-, трет-бутокси-, пентокси-, гексилоксигрупа тощо.

Термін "арил-нижчий алкіл" охоплює, наприклад, бензил, фенілетил, фенілпропіл, фенілізопропіл, фенілбутил, дифенілметил, 1,1-дифеніл етил, 1,2-дифенілетил тощо.

Термін "арил", вжитий окремо або в комбінації, означає ароматичну групу, яка містить у циклах від 6 атомів до 18 атомів вуглецю та в цілому до 25 атомів вуглецю, і охоплює поліциклічні ароматичні групи. Ці арильні групи можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і включають конденсовані цикли. Термін "поліциклічна ароматична сполука" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплює біциклічні та трициклічні конденсовані ароматичні системи, які містять у циклах від 10 атомів до 18 атомів вуглецю та в цілому до 25 атомів вуглецю. До арильних

груп належать феніл та поліциклічні ароматичні групи, наприклад, нафтил, антраценіл, фенантреніл, азуленіл тощо. До арильних груп належать також групи типу фероценілу. Арильні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або кількома електроноакцепторними та/або електронодонорними групами, описаними нижче.

Термін "нижчий алкеніл" означає алкенільну групу, що містить від 2 атомів до 6 атомів вуглецю та щонайменше один подвійний зв'язок. Ці групи можуть мати лінійну або розгалужену будову та перебувати у Z- або E-формі. 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, тощо.

Термін "нижчий алкініл" означає алкінільну групу, що містить від 2 атомів до 6 атомів вуглецю і може мати лінійну або розгалужену будову. Він охоплює такі групи, як 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, що містить у циклах від 3 атомів до 18 атомів вуглецю та в цілому до 25 атомів вуглецю. Ці циклоалкільні групи можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і включають конденсовані цикли. Циклоалкіл може бути повністю насиченим або частково ненасиченим. Прикладами циклоалкілів є циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклогексеніл, циклопентеніл, циклооктеніл, циклогептеніл, декалініл, гідроінданіл, інданіл, фенхіл, піненіл, адамантил тощо. Циклоалкіл може перебувати у цис- або транс-формі. Циклоалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або кількома електроноакцепторними та/або електронодонорними групами, описаними нижче. Крім того, замісники у місточкових біциклічних системах можуть займати ендо- або екзо-положення.

Терміни "електроноакцепторний" та "електронодонорний" стосуються здатності замісника відповідно притягати (акцепторна здатність) або відштовхувати (донорна здатність) електрони у порівнянні з атомом водню, якщо цей атом водню займає те саме положення у молекулі. Ці терміни добре зрозумілі для фахівця та обговорюються у монографії Марча [Advanced Organic Chemistry, by J. March, J. Wiley and Sons, New York, NY (1985), pp. 16-18]; це обговорення 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, карбоксамідгрупа, арил, четвертинний амоній, галогеналкіл, наприклад, трифторметил, арил-нижчий алканоліл, карбалкоксигрупа тощо. До електронодонорних груп належать такі групи, як гідроксил, нижча алкоксигрупа, в тому числі метокси-, етокси- тощо; нижчий алкіл, наприклад, метил, етил тощо; аміногрупа, нижчий алкіл-аміногрупа, ди(нижчий алкіл)-аміногрупа, арилоксигрупа, наприклад, фенокси-,

меркаптогрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий алкіл-меркаптогрупа, дисульфід (нижчий алкіл-дитіогрупа) тощо. Для фахівця в галузі зрозуміло, що деякі з вищезгаданих замісників у різних хімічних умовах можна розглядати або як електронодонорні, або як електроноакцепторні групи. Крім того, цей винахід має на увазі будь-яку комбінацію замісників, вибраних з груп, визначених вище.

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

Термін "ацил" означає нижчий алканол, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю і може мати лінійну або розгалужену будову. До таких груп належать, наприклад, форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, трет-бутирил, пентанол та гексанол.

Гетероциклічна група у значенні, вживаному в цьому описі, містить у циклі щонайменше один атом сірки, азоту або кисню, але може містити у циклі також кілька згаданих атомів. До гетероциклічних груп, які мають на увазі в цьому винаході, належать гетероароматичні та насичені та частково ненасичені гетероциклічні сполуки. Ці гетероциклічні групи можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і включають конденсовані цикли. Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, вони можуть містити у циклах до 18 атомів і до 17 атомів вуглецю у циклах та до 25 атомів вуглецю в цілому. Мається на увазі, що гетероцикли включають так звані бензогетероцикли. Типовими прикладами гетероциклічних груп є фурил, тієніл, піразоліл, піроліл, метилпіроліл, імідазоліл, індоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хіноліл, триазоліл, тетразоліл, ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл, тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пурініл, індолініл, піразоліндиніл, імідазолініл, імідазоліндиніл, піролідініл, фуразаніл, N-метиліндоліл, метилфурил, піридазиніл, піримідиніл, піридиніл, піридил, епоксигрупа, азиридиногрупа, оксетаніл, азетидиніл, N-оксиди азотвмісних гетероциклів, наприклад, N-оксиди піридилу, піразинілу та піримідинілу, тощо. Гетероциклічні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або кількома електроноакцепторними та/або електронодонорними групами.

Гетероциклічними групами, яким віддається перевага, є тієніл, фурил, піроліл, бензофурил, бензотієніл, індоліл, метилпіроліл, морфолініл, піридил, піразиніл, імідазоліл, піримідиніл та піридазиніл. Перевага віддається 5- або 6-членним гетероциклічним групам. Гетероциклічними групами, яким віддається особлива перевага, є фурил, піридил, піразиніл, імідазоліл, піримідиніл та піридазиніл. Гетероциклічними групами, яким віддається найбільша перевага, є фурил та піридил.

Перевага віддається сполукам, де $n=1$, але обсяг цього винаходу охоплює також ди- ($n=2$), три- ($n=3$) та тетрапептиди ($n=4$).

Значеннями R_1 , яким віддається перевага, є арил-нижчий алкіл, особливо бензил, особливо групи, у яких фенільний цикл бензилу є незаміщеним або заміщений електронодонорними або/та електроноакцепторними групами, наприклад, галогенами (наприклад, F).

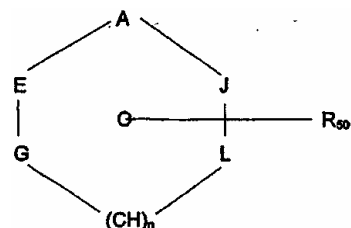
Значенням R_1 , якому віддається перевага, є H або нижчий алкіл. Найбільша перевага серед груп R_1 віддається метилу.

До електронодонорних замісників або/та електроноакцепторних замісників, яким віддається перевага, належать галоген, нітрогрупа, алканол, форміл, арилалканол, арилол, карбоксил, карбалокси-, карбоксамідо-, ціаногрупа, сульфоніл, сульфоксид, гетероцикліл, гуанідин, четвертинний амоній, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, сульфонієві солі, гідроксил, нижча алкоксигрупа, нижчий алкіл, аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, ди(нижчий алкіл)-аміногрупа, аміно-нижчий алкіл, меркаптогрупа, меркаптоалкіл, алкілтіо- та алкілдитіогрупа.

Термін "сульфід" охоплює меркаптогрупу, меркаптоалкіл та алкілтіогрупу, тоді як термін "дисульфід" охоплює алкілдитіогрупу. Електронодонорними та/або електроноакцепторними групами, яким віддається особлива перевага, є галоген та нижча алкоксигрупа, найбільша перевага віддається фтору та метоксигрупі. Ці замісники, яким віддається перевага, можуть бути присутні при будь-якій з груп у Формулі (Ib) або/та Формулі (IIb), наприклад, $R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ та/або R_{50} , які відповідають поданим вище визначенням.

До груп ZY, типових для груп R_2 та R_3 , належать гідроксил, алкоксигрупа, наприклад, метокси- та етокси-, арилоксигрупа, наприклад, фенокси-; тіоалкоксигрупа, наприклад, тіометокси-, тіоетокси-; тіоарилоксигрупа, наприклад, тіофенокси-; аміногрупа; алкіламіногрупа, наприклад, метиламіно-, етиламіно-; ариламіногрупа, наприклад, аніліно-; нижча діалкіламіногрупа, наприклад, диметиламіно-; триалкіламонієва сіль; гідразиногрупа; алкілгідразино- та арилгідразиногрупа, наприклад, N-метилгідразино-, N-фенілгідразино-, карбалкоксигідразино-, арилалкоксикарбонілгідразино-, арилокси-карбонілгідразино-; гідроксиламіногрупа, наприклад, N-гідроксиламіно- ($-NH-OH$), нижча алкоксіаміно- ($[(NHOR_{18})]$, де R_{18} - нижчий алкіл), N-(нижчий алкіл)-гідроксиламіно- ($[(NR_{18})OH]$, де R_{18} - нижчий алкіл), N-(нижчий алкіл)-O-(нижчий алкіл)-гідроксиламіно-, тобто $[(NR_{18})OR_{19}]$, де R_{18} та R_{19} - незалежно один від одного нижчі алкіли), та O-гідроксиламіно- ($-O-NH_2$); алкіламідогрупа, наприклад, ацетамідо-; трифторацетамідо-; нижча алкоксіаміногрупа (наприклад, $NH(OCH_3)$); та гетероцикліламіногрупа, наприклад, піразоліламіно група.

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



або їхні відповідні частково або повністю насичені форми, де $n \in 0$ або 1; та

R_{50} є Н, електронноакцепторна або електронно-донорна група;

групи А, Е, L, J та G незалежно одна від одної є СН або гетероатом, вибраний з групи, яку складають N, O, S;

однак, якщо $n=0$, то G є СН або гетероатом, вибраний з групи, яку складають NH, O та S, за умови, що не більше двох груп А, Е, L, J та G є гетероатомами.

Якщо $n=0$, то вищезазначена гетероароматична група є 5-членним циклом, а якщо $n=1$, то гетероциклічна група є 6-членною моноциклічною гетероциклічною групою. Перевага віддається вищезазначеним гетероциклічним групам, які є моноциклічними.

Якщо представлений вище цикл містить у циклі атом азоту, то обсяг цього винаходу охоплює також N-оксидні форми.

Якщо R_2 або R_3 є гетероциклічною групою вищезазначеної формули, то вона може бути приєднана до головного ланцюга через вуглецевий атом циклу. Якщо $n=0$, то група R_2 або R_3 може бути додатково приєднана до головного ланцюга через азотний атом циклу.

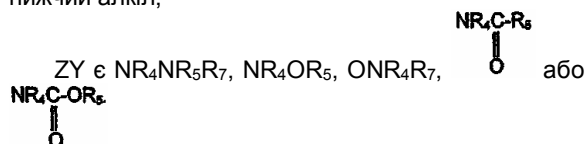
До інших груп R_2 та R_3 , яким віддається перевага, належать водень, арил, наприклад, феніл, арилалкіл, наприклад, бензил, та алкіл.

Слід мати на увазі, що групи R_2 та R_3 , яким віддається перевага, можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або кількома електронно-донорними або/та електронноакцепторними групами. Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, кожна з груп R_2 та R_3 незалежно від іншої є водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений електронноакцепторними групами або/та електроннодонорними групами, до яких належать, наприклад, нижча алкоксигрупа (наприклад, метокси-, етоксигрупа тощо), N-гідроксиламіно-, N-(нижчий алкіл)-гідроксиламіно-, N-(нижчий алкіл)-O-(нижчий алкіл)- та алкілгідроксиламіногрупа.

Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, одна з груп R_2 та R_3 є водень.

Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, $n=1$.

Більша перевага віддається варіантам, де $n=1$ та одна з груп R_2 та R_3 є водень. Особлива перевага в таких варіантах здійснення винаходу віддається сполукам, де R_2 є водень та R_3 є нижчий алкіл або ZY; Z є O, NR_4 або PR_4 ; Y є водень або нижчий алкіл;



Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу, якому віддається особлива перевага, $n=1$, R_2 є водень та R_3 є нижчий алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним електроннодонорною або електронноакцепторною групою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 .

Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу, якому віддається особлива перевага, $n=1$, R_2 є водень та R_3 є нижчий алкіл, незаміщений або заміщений гідроксилом або нижчою алкоксигрупою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де R_4 , R_5 та R_7

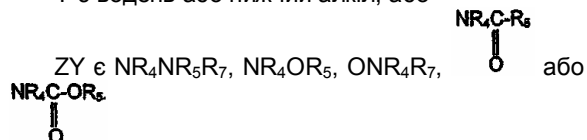
незалежно один від одного є водень або нижчий алкіл, R є арил-нижчий алкіл, причому арильна група може бути незаміщеною або заміщеною електронноакцепторною групою, та R_1 є нижчий алкіл. Найбільша перевага в цьому варіанті здійснення винаходу віддається сполукам, де арилом є феніл, незаміщений або заміщений галогеном.

Перевага віддається варіантам, де R_2 є водень та R_3 є водень, алкіл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електроннодонорною або електронноакцепторною групою, або ZY. У межах цього варіанта більша перевага віддається сполукам, де R_3 є водень, алкіл, наприклад, метил, незаміщений або заміщений електроннодонорною групою, або NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де R_4 , R_5 та R_7 незалежно один від одного є водень або нижчий алкіл. Перевага віддається сполукам, де електроннодонорною групою є нижча алкоксигрупа, особливо метокси- або етоксигрупа.

Перевага віддається варіантам, де R_2 та R_3 незалежно один від одного є водень, нижчий алкіл або група ZY;

Z є O, NR_4 або PR_4 ;

Y є водень або нижчий алкіл; або



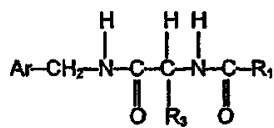
Перевага віддається також варіантам, де R є арил-нижчий алкіл. Найбільша перевага серед арилів у складі R віддається фенілу. Групою R, якій віддається найбільша перевага, є бензил. У варіантах здійснення винаходу, яким віддається перевага, арильна група може бути незаміщеною або заміщеною електроннодонорною або електронноакцепторною групою. Якщо арильний цикл у групі R заміщений, то найбільша перевага віддається заміщенню електронноакцепторною групою, особливо при арильному циклі. Серед електронноакцепторних груп у складі R найбільша перевага віддається галогену, особливо фтору.

Серед груп R_1 перевага віддається нижчим алкілам, особливо метилу.

Більша перевага віддається сполукам, де R є арил-нижчий алкіл та R_1 є нижчий алкіл.

До подальших сполук, яким віддається перевага, належать сполуки Формули (Ib), де $n=1$; R_2 є водень; R_3 є водень, нижчий алкіл, особливо метил, заміщений електроннодонорною або електронноакцепторною групою, або ZY; R є арил, арил-нижчий алкіл, наприклад, бензил, де арильна група є незаміщеною або заміщена електроннодонорною або електронноакцепторною групою; та R_1 є нижчий алкіл. У цьому варіанті здійснення винаходу більша перевага віддається сполукам, де R_3 є водень, нижчий алкіл, особливо метил, який може бути заміщений електроннодонорною групою, наприклад, нижчою алкоксигрупою (наприклад, метокси-, етоксигрупа тощо), NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де останні групи відповідають поданим вище визначенням.

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



Формула (IIb)

де

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

R₁ є нижчий алкіл, особливо такий, що містить 1-3 атоми вуглецю; і

R₃ відповідає поданому в цьому описі визначенню, але особливо є водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електронодонорною групою або електроноакцепторною групою, або ZY. Більша перевага у цьому варіанті віддається сполукам, де R₃ є водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений електронодонорною групою, NR₄OR₅ або ONR₄R₇. Найбільша перевага віддається сполукам, де R₃ є -CH₂-Q, де Q є нижча алкоксигрупа, особливо така, що містить 1-3 атоми вуглецю; NR₄OR₅ або ONR₄R₇, де R₄ є водень або алкіл, що містить 1-3 атоми вуглецю, R₅ є водень або алкіл, що містить 1-3 атоми вуглецю, та R₇ є водень або алкіл, що містить 1-3 атоми вуглецю.

Найбільша перевага серед груп R₁ віддається групі CH₃. Найбільша перевага серед груп R₃ віддається групі -CH₂-Q, де Q є метоксигрупа.

Серед арилів найбільша перевага віддається фенілу. Серед галогенів найбільша перевага віддається фтору.

До сполук, яким віддається найбільша перевага, належать:

(R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метокси-пропіонамід;

O-метил-N-ацетил-D-серин-м-фторбензил-амід;

O-метил-N-ацетил-D-серин-п-фторбензил-амід;

N-ацетил-D-фенілгліцин-бензиламід;
бензиламід D-1,2-(N,O-диметилгідроксиламіно)-2-ацетамідооцтової кислоти;

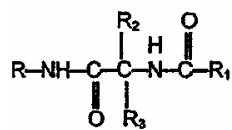
бензиламід D-1,2-(O-метилгідроксиламіно)-2-ацетамідооцтової кислоти.

Слід мати на увазі, що до обсягу цього винаходу включено різноманітні комбінації та перегрупування груп Маркуша R₁, R₂, R₃, R та n, описаних у цьому документі. Крім того, цей винахід охоплює також сполуки та композиції, які містять один або кілька елементів кожної з груп Маркуша R₁, R₂, R₃, n та R, а також їх різноманітні комбінації. Таким чином, у цьому винаході мається на увазі, наприклад, що R₁ може являти собою один або кілька замісників, перелічених вище, у комбінації з будь-яким з усіх замісників R₂, R₃ та R стосовно до кожного значення n.

Сполуки, що застосовуються у цьому винаході, можуть містити один або кілька асиметричних атомів вуглецю та існувати у рацемічних та оптично активних формах. Розташування фрагментів молекули навколо кожного асиметричного атома

вуглецю може відповідати або D-, або L-конфігурації. У галузі добре відомо, що конфігурацію навколо хірального атома вуглецю можна позначати також як R або S за системою номенклатури Кана-Прелога-Інгольда. Цей винахід охоплює усі різноманітні конфігурації навколо кожного асиметричного атома вуглецю, в тому числі різні енантіомери та діастереомери, а також рацемічні суміші та суміші енантіомерів, діастереомерів та обох останніх форм.

У головному ланцюгу має місце 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" стосується розташування фрагментів навколо атома вуглецю, до якого приєднані групи R₂ та R₃, навіть у разі присутності в молекулі інших хіральних центрів. Тому, якщо в тексті є посилання на конкретну конфігурацію, наприклад, D або L, то мається на увазі, що мова йде про D- або L-стереоізомерию при атомі вуглецю, до якого приєднані групи R₂ та R₃. Проте згаданий термін охоплює також усі можливі енантіомери та діастереомери при інших хіральних центрах у разі їх присутності у молекулі.

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

Більша перевага віддається сполукам Формули (III) у R-конфігурації, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, у практично енантіомерно чистій формі, де замісник R є бензил, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном, R₃ є -CH₂-Q, де Q є нижча алкоксигрупа, особливо така, що містить 1-3 атоми вуглецю, та R₁ є метил. Перевага віддається варіанту, коли R є незаміщений бензил або бензил, заміщений щонайменше одним галогеном, який є фтором.

Сполуки за цим винаходом можуть також утворювати солі, залежно від замісників. Мається на увазі, що всі ці форми, в тому числі суміші стереоізомерних форм, охоплюються обсягом винаходу.

Одержання застосовуваних сполук описано у патентах США №5,378,729 та №5,773,475, зміст яких включено до цього опису шляхом посилання.

Сполуки, застосовувані за цим винаходом, є корисними у формах, представлених Формулою (Ib) або/та Формулою (IIb), або можуть застосовуватися у сольових формах внаслідок основної

природи, що визначається присутністю вільної аміногрупи. Так, сполуки Формули (Ib) або/та Формули (IIb) утворюють солі з різноманітними кислотами, як неорганічними, так і органічними, в тому числі з фармацевтично прийнятними кислотами. Звичайно, солі з терапевтично прийнятними кислотами є корисними при виготовленні лікарських засобів, для яких найбільш бажаною є підвищена водорозчинність.

Ці фармацевтично прийнятні солі також мають терапевтичну ефективність. До таких солей належать солі з неорганічними кислотами, наприклад, з хлористоводневою, йодистоводневою, бромистоводневою, фосфорною, метафосфорною, азотною та сірчаною кислотами, а також з органічними кислотами, наприклад, з винною, оцтовою, яблучною, бензойною, хлорною, гліколевою, глюконовою, бурштиною, арилсульфоновими (наприклад, п-толуолсульфоною, бензолсульфоною), фосфорною, малоною кислотами тощо.

Предметом цього винаходу є також спосіб профілактики, полегшення або/та лікування описаного вище захворювання або стану у ссавців, в тому числі у людей, який включає введення в організм хворого щонайменше однієї сполуки Формули (Ib) або/та Формули (IIb).

Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, сполуки, застосовувані за цим винаходом, використовуються у терапевтично ефективних кількостях.

Найбільш придатні дози терапевтичних засобів за цим винаходом визначає лікар-куратор, і вони варіюють залежно від форми застосування та конкретної обраної сполуки та, окрім того, від індивідуальних особливостей хворого, що підлягає лікуванню, його віку та типу хворобливого стану, що підлягає лікуванню. Як правило, лікування бажано починати з малих доз, істотно менших від оптимальної дози сполуки, і поступово підвищувати дози до досягнення оптимального за даних умов ефекту. При пероральному застосуванні композиції необхідно застосовувати більші кількості активної речовини для досягнення такого самого ефекту, як при парентеральному застосуванні меншої кількості сполуки. Сполуки за цим винаходом мають таку саму корисність, як інші аналогічні терапевтичні засоби, і, як правило, застосовуються при таких самих рівнях дозування, як згадані інші терапевтичні засоби.

Відповідно до одного з варіантів, яким віддається перевага, сполуки за цим винаходом застосовуються у кількостях від приблизно 1мг до приблизно 100мг на 1кг маси тіла на добу, більша перевага віддається кількостям від приблизно 1мг до приблизно 10мг на 1кг маси тіла на добу. Цей режим дозування може регулювати лікар-куратор із розрахунком на досягнення оптимальної терапевтичної реакції. Пацієнтів, що потребують такого втручання, можна лікувати дозами сполуки 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, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайменше 400мг/добу. Наприклад, хворого, який цього потребує, можна лікува-

ти максимальними дозами 6г/добу, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, максимальними дозами 1г/добу, і відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, максимальними дозами 600мг/добу. У деяких випадках, однак, можуть знадобитись більш низькі або більш високі дози.

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

Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу, якому віддається перевага, можна застосовувати на протязі доби кілька часткових доз, або ж дозу можна пропорційно зменшувати згідно з вимогами терапевтичної ситуації. Наприклад, можна застосовувати три дози на добу, краще дві дози на добу. Ще краще застосовувати одну дозу на добу.

Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу, якому віддається перевага, можна застосовувати кількість сполуки за цим винаходом, яка забезпечує концентрацію у плазмі від 0,1мкг/мл до 15мкг/мл (у мінімумі) та від 5мкг/мл до 18,5мкг/мл (у максимумі), обчислену як середнє значення для множини хворих, яких піддають лікуванню.

Сполуки Формули (Ib) або/та Формули (IIb) можна вводити в організм звичайним способом, наприклад, пероральним, внутрішньовенним (у випадку водорозчинності), внутрішньом'язовим, внутрішньооболонковим або підшкірним шляхами. Перевага віддається пероральному або/та внутрішньовенному введенню.

Фармацевтичну композицію за цим винаходом можна виготовляти з розрахунком на вищезазначені режими лікування, зокрема, для лікування вищезазначеними дозами, для досягнення вищезазначених концентрацій у плазмі, для періодів застосування або/та способів введення, вказаних для вищезазначених варіантів здійснення цього винаходу.

Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу, якому віддається перевага, спосіб лікування ссавця, в тому числі людини, що потребує такого лікування, включає введення в організм сполуки за цим винаходом у комбінації з введенням додаткової активної речовини для профілактики, полегшення або/та лікування невропатичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом. Згадані сполука за цим винаходом і додаткова активна речовина можуть вводитись разом, тобто як єдина дозована форма, або можуть вводитись нарізно, тобто як окрема дозована форма. Таким чином, фармацевтична композиція відповідно до цього винаходу може містити сполуку за цим винаходом, як визначено вище, і може додатково містити додаткову активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування невропатичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом. Згадана фармацевтична композиція може включати єдину дозовану форму або може включати окрему дозовану форму, що містить першу композицію, яка містить сполуку за цим винаходом, як визначено вище, і

другу композицію, що містить додаткову активну речовину.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати для виготовлення вищезазначеної фармацевтичної композиції.

Сполуки Формули (Ib) або/та Формули (IIb) можна вводити в організм перорально, наприклад, з інертним розріджувачем або із засвоюваним їстівним носієм, або вони можуть бути вміщені у тверді або м'які желатинові капсули, або спресовані у таблетки, або безпосередньо введені у продукт харчування. Для перорального введення з терапевтичною метою активна сполука Формули (Ib) або/та Формули (IIb) може бути поєднана з допоміжними речовинами та застосована у формі таблеток для ковтання, букальних таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, вафель тощо. Такі композиції та препарати мають містити щонайменше 1% активної сполуки Формули (Ib) або/та Формули (IIb). Вміст активної сполуки у композиціях та препаратах може, звичайно, варіювати, і доцільно, щоб він складав 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 або препарати за цим винаходом містять від приблизно 10мг до приблизно 6г активної сполуки Формули (Ib) або/та Формули (IIb).

Таблетки, пастилки, пілюлі, капсули тощо можуть містити також такі речовини: в'язучі, наприклад, трагантову камедь, аравійську камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, наприклад, дикальційфосфат; розпушувальні речовини, наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінову кислоту тощо; зм'яшувальні речовини, наприклад, стеарат магнію; можна додавати також підсолоджувачі, наприклад, сахарозу, лактозу або сахарин, або смакоароматичні домішки, наприклад, м'яту, гаультерієву (вінтергрену) олію або вишневий ароматизатор. Якщо дозованою формою є капсула, то вона може містити, окрім матеріалів вищезазначених типів, рідкий носій.

Для покриття або модифікування іншим способом фізичної форми дозованої одиниці можуть бути застосовані різноманітні інші матеріали. Наприклад, таблетки, пілюлі або капсули можуть мати оболонку з шелаку, цукру або обох цих матеріалів. Сироп або еліксир може містити активну сполуку, сахарозу як підсолоджувач, метил- та пропілпарабени як консерванти, барвник та смакоароматичну домішку, наприклад, вишневий або апельсиновий ароматизатор. Зрозуміло, що будь-які матеріали, що застосовуються при виготовленні будь-яких дозованих лікарських форм, мають бути фармацевтично чистими та практично нетоксичними у застосовуваних кількостях. Крім того, активна сполука може бути введена у препарати та лікарські форми з модифікованим вивільненням. Наприклад, мають на увазі лікарські форми з модифікованим вивільненням, де активний інгредієнт зв'язаний з іонообмінною смолою, яка фактативно може бути покрита дифузійним бар'є-

рним покриттям для модифікування здатності смоли вивільнювати активну сполуку.

Активну сполуку можна вводити в організм також парентеральним або внутрішньоочеревинним шляхом. Дисперсії можна виготовляти на основі гліцерину, рідких поліетиленгліколів та їх сумішей, а також на олійних основах. Для забезпечення зберігання та застосування у звичайних умовах ці препарати містять консерванти для запобігання розвитку мікроорганізмів.

До фармацевтичних форм, придатних для ін'єкцій, належать стерильні водні розчини (для 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 достатньо плинними для забезпечення можливості застосування за допомогою шприців. Вони мають бути стабільними в умовах виготовлення та зберігання та захищеними від забруднення мікроорганізмами, наприклад, бактеріями та грибами. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь та рідкий поліетиленгліколь тощо), відповідні суміші цих речовин та рослинні олії. Відповідна плинність може забезпечуватися, наприклад, застосуванням оболонки, наприклад, лецитинової, підтриманням бажаного розміру частинок у випадку дисперсій та застосуванням поверхнево-активних речовин. Запобігання розвитку мікроорганізмів можна забезпечити шляхом застосування різноманітних протимікробних та протигрибкових речовин, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу тощо. У багатьох випадках доцільно використовувати ізотонізуючі речовини, наприклад, цукри або хлорид натрію. Тривале всмоктування ін'єкційних композицій можна забезпечити шляхом застосування у складі композицій речовин, що уповільнюють всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Стерильні розчини для ін'єкцій виготовляють шляхом введення активної сполуки у необхідній кількості у відповідний розчинник, за потребою, спільно з різноманітними іншими вищезазначеними інгредієнтами, з подальшою стерилізацією фільтруванням. Дисперсії, як правило, виготовляють шляхом введення різноманітних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильний переносник, який містить основне дисперсійне середовище та необхідні інші інгредієнти із числа вищезазначених. У разі виготовлення стерильних порошків для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій перевага віддається вакуумному висушуванню сублімаційним способом попередньо стерилізованого фільтруванням розчину з домішками додаткових необхідних інгредієнтів.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "фармацевтично прийнятний носій" охоплює будь-які розчинники, дисперсійні середовища, покриття, протимікробні та протигрибкові речовини, ізотонізуючі речовини та уповільнювачі всмоктування фармацевтично активних речовин, добре відомі в галузі. Мається на увазі застосування вищезазначених речовин та середовищ у складі фармацев-

тичних композицій, за винятком випадків їх несумісності з активним інгредієнтом. У композиції можна вводити також додаткові активні інгредієнти.

Особливо доцільним є виготовлення композицій для парентерального застосування у формі дозованих одиниць для спрощення введення та покращення однорідності дозування. Термін "дозовані одиниці" у значенні, вживаному в цьому описі, означає фізично дискретні одиниці, придатні як одиничні дози для ссавців, що підлягають лікуванню; кожна така одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану на забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Специфічні особливості нових дозованих одиниць за цим винаходом зумовлюються та безпосередньо визначаються (а) індивідуальними характеристиками активного матеріалу та конкретним терапевтичним ефектом, якого бажано досягти, та (б) обмеженнями, притаманними виготовленню композицій з активного матеріалу, призначених для лікування захворювання живих істот, які перебувають у хворобливому стані, що характеризується порушенням фізичного здоров'я, як описано детально в цьому документі.

Основний активний інгредієнт поєднують із розрахунком на зручне та ефективне введення у ефективних кількостях із відповідним фармацевтично прийнятним носієм у складі дозованих одиниць, описаних вище. Дозована одиниця може містити, наприклад, основний активний інгредієнт у кількостях від приблизно 10мг до приблизно 6г. Щодо відносних кількостей, активна сполука присутня, як правило, у кількості від приблизно 1мг/мл носія до приблизно 750мг/мл носія. У випадках, коли композиція містить додаткові активні інгредієнти, дозу визначають з урахуванням звичайних доз та способу введення згаданих інгредієнтів.

Терміни "пацієнт" або "хворий" стосується теплокровних тварин, переважно ссавців, наприклад, котів, собак, коней, корів, свиней, мишей, пацюків та приматів, в тому числі людей. Перевага серед пацієнтів віддається людям.

Термін "лікування" стосується або послаблення болю, пов'язаного з певним захворюванням або станом, або полегшення захворювання чи стану пацієнта.

Сполуки за цим винаходом вводять в організм пацієнта, що страждає на вищезазначений тип болю, у анагетично ефективній кількості. Такі кількості еквівалентні описаним вище терапевтичним ефективним кількостям.

Наведений нижче приклад показує властивості SPM 927 щодо зниження інтенсивності болю, пов'язаного з трійчастим нервом, у пацюків з ішемічним пошкодженням підчочномкового нерва.

Застосовувалася сполука SPM 927; це позначення є синонімом назви "харкосерид" (Harkoseride). За правилами стандартної хімічної номенклатури ця сполука зветься (R)-2-ацетамід-N-бензил-3-метоксипропіонамід.

Фіг.1 показує вплив (середнє \pm середнє абсолютне відхилення, M.A.D.) введення носія (n=23 самця, незабарвлені кола) або SPM 927 у дозі 7,5мг/кг (незабарвлені кола, 7 самиць), SPM 927 у дозі 15мг/кг (незабарвлені квадрати, 7 самиць, 8

самців), 20мг/кг (забарвлені кола, 7 самиць, 7 самців) і 30мг/кг (забарвлені квадрати, 15 самців) на поріг застосування голосу у разі подразнення волоконцями фон Фрея у пацюків-самців (A) і пацюків-самиць (B) після пошкодження підчочномкового нерва (IoN). * $p < 0,05$ та ** $p < 0,01$, порівняно з вихідним рівнем у час 0 за критерієм знакового ранжування Уїлкоксона.

Приклад

Це дослідження показує анагетичні ефекти SPM 927 на пацюках із пошкодженням підчочномкового нерва (IoN), яке розглядають як модель невротичного болю, пов'язаного з трійчастим нервом.

Матеріали і методи

Використовували пацюків-самців і пацюків-самиць лінії Sprague-Dawley (фірма Mollegard, Denmark), які на початку експериментів мали масу 200-250г. Усі експериментальні процедури були схвалені місцевим комітетом з етики наукових досліджень.

Ішемічне пошкодження підчочномкового нерва (IoN), індуковане фотохімічним шляхом

Пацюків анестезували хлоралгідратом. Лівий підчочномковий нерв оголили шляхом поздовжнього розрізу на ділянці верхньої щелепи і усі гілки нерва обережно підняли на скляний гачок. Під нерв поклали шматочок алюмінієвої фольги і нерв опромінювали впродовж 6хв аргонним іонним лазером із перестроюванням частоти. Пацюка розміщували таким чином, щоб промінь лазера був перпендикулярним і поперечним по відношенню до оголеного нерва. Безпосередньо перед опроміненням внутрішньовеноно вводили еритрозин В і ін'єкцію повторили через 5хв. Після опромінення рану закривали пошарово.

Визначення механічної чутливості після пошкодження підчочномкового нерва (IoN)

Механічну чутливість перевіряли за допомогою набору волоконцефон Фрея. Експериментатор обережно утримував пацюка і послідовно доторкався волоконцями фон Фрея з поступовим підніманням до ділянки IoN на вкритій шерстю шкірі подушечки з вібрисами. Подразнення кожним волоконцем полягало у чотирьох послідовних доторканнях впродовж 1с спочатку пошкодженої ділянки, потім протилежного боку. Поріг реакції приймали як зусилля, з яким пацюк демонстрував реакцію відсмикування або утікання/нападу у 75% спроб [Воз (Vos) та інші, 1994]. Пацюків призначували до експериментальної процедури впродовж декількох днів перед пошкодженням нерва і вихідний рівень реакції визначали впродовж двох сеансів. Експерименти проводили на 3 день, 7 день, 10 день та 14 день після пошкодження для визначення розвитку підвищеної механічної чутливості. Вплив SPM 927 (7,5мг/кг, 15мг/кг, 20мг/кг і 30мг/кг) перевіряли через 14-16 днів після пошкодження, коли підвищена механічна чутливість була добре розвинутою. Визначення здійснювали через 30хв, 1год, 2год і 3год після ін'єкції лікарського засобу.

Лікарські засоби і статистика

SPM 927 розчиняли у фізіологічній і вводили внутрішньоочеревинним шляхом. Дані виражають як середнє \pm M.A.O. і аналізують за критерієм знакового ранжування Уїлкоксона.

Результати

Впливи SPM 927 на підвищену механічну чутливість після пошкодження підочномковового нерва (IoN)

Наслідком часткового пошкодження підочномковового нерва є розвиток підвищеної механічної чутливості на ділянці, яку іннервує згаданий нерв. Нормальний поріг реакції на механічне подразнення знаходився у межах 18-40г, у той час як після пошкодження поріг реакції значно знизився як у пацюків-самців, так і у пацюків-самиць (у середньому 5,8г і 4,0г, відповідно). Підвищена механічна чутливість швидко розвинулась після пошкодження підочномковового нерва з досягненням максимального рівня у межах 3 днів, після чого зберігалась на постійному рівні впродовж щонайменше 3-4 тижнів при параметрі опромінювання, що застосовувався при проведенні цього дослідження. У пацюків-самців SPM 927 у дозі 15мг/кг або 20мг/кг не знижував підвищеної механічної чутливості, у той час як у дозі 30мг/кг згаданий препарат значущо знизив підвищену механічну чутливість на 3год (Фіг.1А). У пацюків-самиць SPM 927 значущо і явно знижував підвищену механічну чутливість у дозах 15мг/кг або 20мг/кг, у той час як у дозі 7,5мг/кг зга-

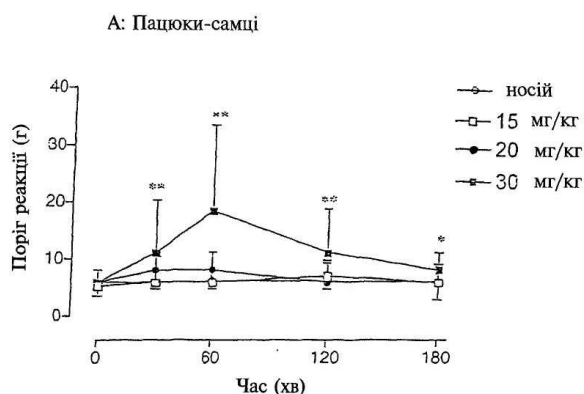
даний препарат жодного впливу не мав (Фіг.1В). SPM 927 не спричинював рухової недостатності.

Висновок

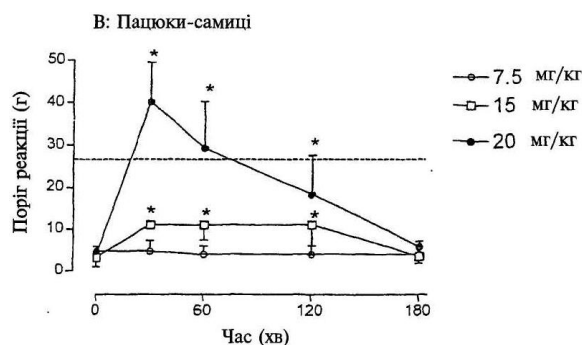
SPM 927, у разі системного введення однієї дози, мав дозозалежну аналгетичну або/та протиалодиніну дію на пацюків, на яких моделювали невропатичний біль, пов'язаний з трійчастим нервом. Таким чином, SPM 927 і споріднені сполуки є придатними для лікування болю при невралгії трійчастого нерва у ссавців, у тому числі у людей. Оскільки пошкодження цього нерва може вважатись моделлю мононевропатії, SPM 927 і споріднені сполуки є також придатними для лікування болю, що є наслідком невропатії інших нервів (мононевропатії). Окрім того, згадане пошкодження може вважатись розширеною моделлю атипового лицьового болю. Відповідно, SPM 927 і споріднені сполуки є придатними для лікування атипового лицьового болю.

Посилання

1. Vos B.P., Strassmann A.M. and Maciewicz R.J. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. /. Neurosci. 1994; 14:2708-2323.



ФІГ. 1А



ФІГ. 1В