



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87843

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/165

A61K 31/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПЕПТИДНИХ СПЛУК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ ФУНКЦІОНУВАННЯ
МОТОНЕЙРОНІВ АБО/ТА ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕВРОПАТІЙ

1

2

(21) а200612858

(22) 08.06.2005

(24) 25.08.2009

(86) РСТ/ЕР2005/006169, 08.06.2005

(31) 04013636.8

(32) 09.06.2004

(33) EP

(31) 60/578,063

(32) 09.06.2004

(33) US

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) ШТБОР ТОМАС, DE

(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ, DE

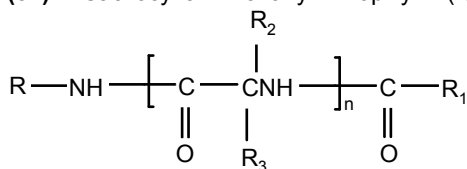
(56) WO 02/074784 A, 26.09.2002

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)



Формула (Ib)

де

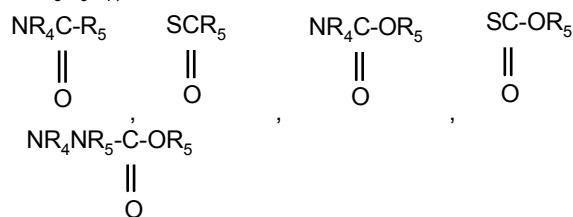
R - водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил, арил-нижчий алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкіл-гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, причому R є незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електроноакцепторною групою та/або щонайменше однією електронодонорною групою;

R₁ - 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 - 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 заміщеним 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, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хіноліл, триазоліл, тетразоліл, ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл, тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пуриніл, індолініл, піразоліндиніл, імідазолініл, імідазоліндиніл, піролідиніл, фуразаніл, N-метиліндоліл, метилфурил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піридил, епоксигрупа, азиридиногрупа, оксетаніл, азетидиніл або, в разі присутності N у гетероциклілі, його N-оксид;

Z - O, S, S(O)_a, NR₄, NR'₆, PR₄ або хімічний зв'язок; Y - 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 - водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл або нижчий алкініл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електроноакцепторною групою та/або щонайменше однією електронодонорною групою;

(13) C2

(11) 87843

(19) UA

найменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

R_4 , R_5 та R_6 незалежно один від одного є водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл, нижчий алкеніл або нижчий алкініл, причому R_4 , R_5 та R_6 незалежно один від одного можуть бути незаміщеними 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 є 1-4; і

a є 1-3;

причому згадані електроноакцепторна група та/або електронодонорна група незалежно одна від одної вибрані з групи, яку складають галогени, нітрогрупа, алканол, форміл, арилалканол, арилоіл, карбоксил, карбалкоксигрупа, карбоксамідогрупа, ціаногрупа, сульфоніл, сульфоксид, гетероциклілі, 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);

або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки для виготовлення фармацевтичної композиції, корисної для профілактики, полегшення або/та лікування розладів функціонування мотонейронів або/та периферичних невропатій.

2. Застосування за п. 1, причому згаданим розладом є бічний аміотрофічний склероз (ALS).

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

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

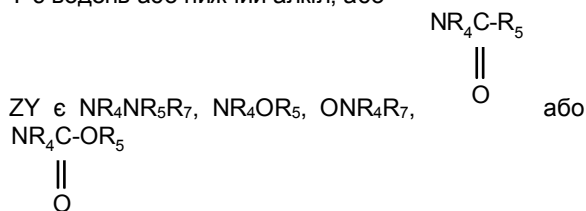
5. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому один із R_2 та R_3 є водень та $n=1$.

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

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

Z є O , NR_4 або PR_4 ;

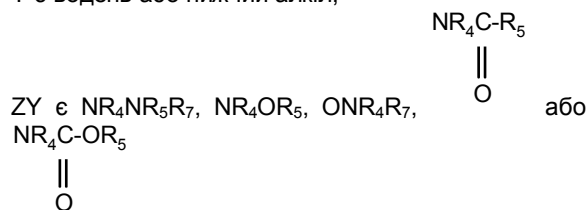
Y є водень або нижчий алкіл; або



8. Застосування за п. 7, причому 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;



9. Застосування за будь-яким із пп. 1-8, причому R_2 є водень та R_3 є 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 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 електроноакцепторною групою, та R_1 є нижчий алкіл.

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

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

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

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

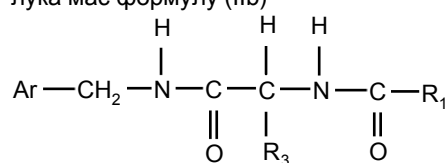
O -метил- N -ацетил- D -серин- n -фторбензиламід;

N -ацетил- D -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, де сполука має формулу (IIb)



Формула (IIb)

де

Ar є феніл, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном;

R_3 є $-\text{CH}_2\text{-Q}$, де Q є нижча алкоксигрупа, що містить 1-6 атомів вуглецю, та

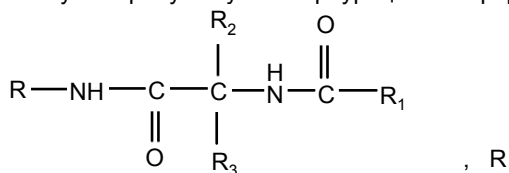
R_1 є нижчий алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

14. Застосування за п. 13, причому Ar є незаміщений феніл.

15. Застосування за п. 13, причому галогеном є фтор.

16. Застосування за будь-яким з пп. 13-15, причому R_3 є $-\text{CH}_2\text{-Q}$, де Q є алкоксигрупа, що містить 1-3 атоми вуглецю.

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



де

R є бензил, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном.

R_3 є $-CH_2-Q$, де Q є 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 18, причому R є незаміщений бензил.

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

21. Застосування за будь-яким з пп. 17-20, причому R_3 є $-\text{CH}_2\text{-Q}$, 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 енантіомерно чистою.

24. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція виготовлена з розрахунком на лікування дозами сполуки щонайменше 100 мг/добу, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, щонайменше 200 мг/добу, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, щонайменше 300 мг/добу, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайменше 400 мг/добу.

25. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція виготовлена з розрахунком на лікування дозами сполуки щонайбільше 6 г/добу, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, щонайбільше 1 г/добу і відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайбільше 600 мг/добу.

26. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція виготовлена з розрахунком на лікування зростаючими добовими дозами до досягнення заздалегідь ви-

значеної добової дози, яку підтримують незмінною протягом подальшого лікування.

27. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція виготовлена з розрахунком на 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 виготовлена з розрахунком на 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 виготовлена для перорального або внутрішньовенного застосування.

30. Застосування на будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція додатково містить активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування розладів функціонування мотонейронів або/та периферичних невротатій.

31. Застосування за п. 30, причому фармацевтична композиція містить єдину дозовану форму або окрему дозовану форму, яка включає першу композицію, що містить сполуку, яка відповідає визначенню, поданим у будь-якому з п. 1 та пп. 3-23, та другу композицію, що містить згадану додаткову активну речовину.

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

33. Застосування за п. 32, причому фармацевтична композиція виготовлена для вживання людьми.

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

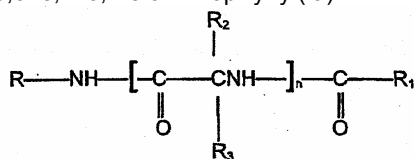
(b) додаткову активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування розладів функціонування мотонейронів або/та периферичних невротатій.

35. Фармацевтична композиція за п. 34, яка **відрізняється** тим, що є єдиною дозованою формою, яка містить окрему дозовану форму, що включає першу композицію, яка 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 бічного аміотрофічного склерозу (ALS) та інших форм захворювань, що мають відношення до мотонейронів, і периферичних невропатій.

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;

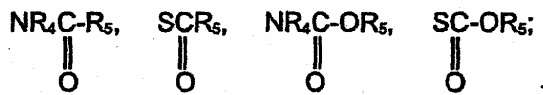
R₁ є водень або нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, гетероцикліл-нижчий алкіл, гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, причому кожний з них є незаміщеним або заміщеним електронодонорною або електроноакцепторною групою;

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 заміщеним 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;

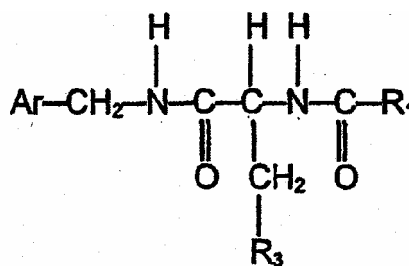
R₇ є R₆ або COOR₈ або COR₈;

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

n є 1-4; i

a є 1-3.

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



Формула (IIa)

де

Ar є арил, незаміщений або заміщений галогеном; R₃ є нижча алкоксигрупа; i 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 нейропротективних засобів для лікування бічного аміотрофічного склерозу (ALS) та інших захворювань, що мають відношення до мотонейронів, а також периферичних невропатій.

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, i 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.

Бічний аміотрофічний склероз характеризується дегенерацією i втратою мотонейронів переднього рогу спинного мозку та стовбура головного мозку i, різною мірою, дегенерацією низхідних рухових провідних шляхів кірково-спинномозкового шляху (Денг (Deng) та інші, 1993; Ротштейн (Rothstein) та інші, 1995). Наслідком цього розладу є прогресуюча м'язова атрофія, слабкість, параліч i, зрештою, смерть унаслідок дихальної недостатності (Андерсен (Andersen) та інші, 1995). Бічний аміотрофічний склероз існує як у сімейній (FALS (сімейний бічний аміотрофічний склероз)), так i у спорадичній (SALS (спорадичний бічний аміотрофічний склероз)) формах. На FALS припадає 5-10% випадків з аутосомним домінантним характером спадковості (Гарні (Gurney) та інші, 1994; Розен (Rosen) та інші, 1993). Приблизно 20% випадків FALS пов'язують із мутаціями SOD 1, гена, який кодує Cu, Zn супероксиддисмутази (SOD) цитозолу (Бекмен (Beckman) та інші, 1993; Розен (Rosen) та інші, 1993). Нещодавно відкриття мутацій, яких зазнає ген SOD, надало поштовх дослідженням ролі окиснювального стресу у патогенезі FALS.

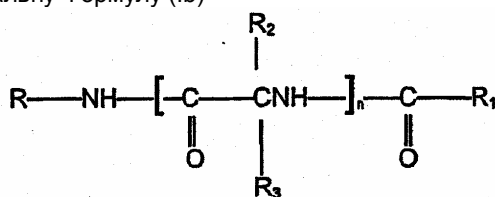
Для розробки тваринної моделі сімейного ALS, одержали декілька ліній трансгенних мишей, які

несуть людський ген SOD 1. Миші, які надпродукують людську Cu, Zn SOD дикого типу, є клінічно нормальними і фактично демонструють підвищену стійкість до окиснювального стресу (Янг (Yang) та інші, 1994). У мишей, які продукують мутантну Cu, Zn SOD, швидко розвивається захворювання, що має відношення до мотонейронів, яке дуже нагадує ALS (Гарні (Gurney) та інші, 1994; Мохаджері (Mohajer) та інші, 1998). Це явище спостерігається у мишей, які експресують мутацію G93A, а також мутацію гліцин¹аргінін (Гарні (Gurney) та інші, 1994).

Механізми розладів функціонування мотонейронів 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.

Про застосування сполук Формули (Ib) або/та Формули (IIb) для лікування розладів функціонування мотонейронів 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 розладів функціонування мотонейронів, наприклад, ALS, прогресуючих спінальних м'язових атрофій або прогресуючого бульбарного паралічу або/та периферичних невропатій, наприклад, синдрому Гійєна-Барре або хвороби Шарко-Марі-Тута.

На подив, застосування сполук (Ib) або/та (IIb), зокрема, (R)-2-ацетамід-N-бензил-3-метоксипропіонамід (SPM 927) демонструє значну ефективність щодо подовження виживаності та поліпшення координації рухів у мишей, які страждають на захворювання, що мають відношення до мотонейронів. Таким чином, згадані сполуки є корисними як лікарські засоби для лікування розладів функціонування мотонейронів або периферичних невропатій. 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 незамі-

щеним або заміщеним щонайменше однією електронодонорною групою та/або щонайменше однією електроноакцепторною групою;

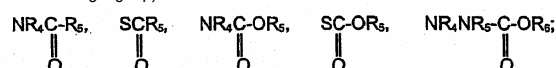
та

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)_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, 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 незаміщеними або заміщеними щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

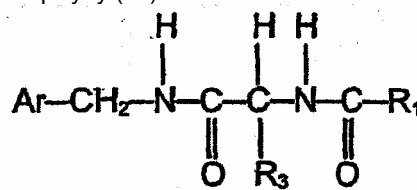
R₇ є R₆ або COOR₈ або COR₈, причому R₇ може бути незаміщеним або заміщеним щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

R₈ 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; i

n є 1-4; i

a є 1-3.

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



Формула (IIb)

де

Ag є арил, особливо феніл, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном; R_3 є -CH₂-Q, де Q є нижча алкоксигрупа; і R₁ є нижчий алкіл, особливо метил.

Предметом цього винаходу є також фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули (Ib) або/та Формули (IIb), корисна для профілактики, полегшення або/та лікування розладів функціонування мотонейронів або/та периферичних нервових патій.

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, ізобутил, 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, (2)-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, циклопентан, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклогексеніл, циклопентеніл, циклооктеніл, циклогептеніл, декалініл, гідроінданіл, іїгданіл, 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 поршнненні 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), с.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, карбоксамідогрупа, 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 алканоліл, 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, пентаноліл та гексаноліл.

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 частко-

во 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, тiazоліл, оксазоліл, ізотiazоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хіноліл, триазоліл, тетразоліл, ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл, тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пуриніл, індолініл, піразоліндиніл, імідазоліндиніл, піролідінил, фуразаніл, N-метиліндоліл, метилфурил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 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, 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.

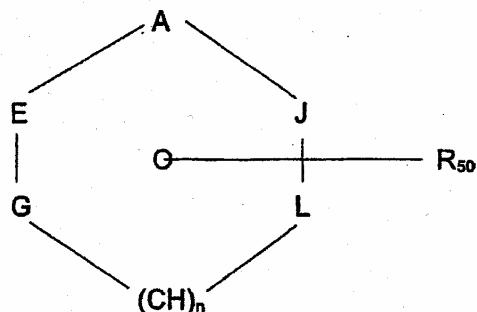
До електронодонорних замісників або/та електроноакцепторних замісників, яким віддається перевага, належать галоген, нітрогрупа, алканоїл, форміл, арилалканоїл, арилоїл, карбоксил, карбалкокси-, карбоксамідо-, ціаногрупа, сульфоніл, сульфоксид, гетероцикліл, гуанідин, четвертинний амоній, нижчий алкеніл,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

Термін "сульфід" охоплює меркаптогрупу, меркаптоалкіл та алкілтіогрупу, тоді як термін "дисульфід" охоплює алкілдітиогрупу. Електронодонорними та/або електроноакцепторними групами, яким віддається особлива перевага, є галоген та нижча алкоксигрупа, найбільша перевага віддається

ся 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'_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, піразоліламіногрупа.

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 $n \neq 0$ або 1;

та

R_{50} є H, електроноакцепторна або електронодонорна група;

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

однак, якщо $n=0$, то G є CH або гетероатом, вибраний з групи, яку складають NH, O та S, за умови, що не більше двох груп A, E, 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.

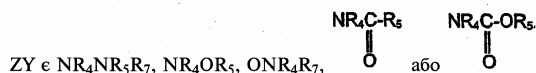
До інших груп R_2 та R_3 , яким віддається перевага, належать водень, арил, наприклад, феніл, арил алкіл, наприклад, бензил, та алкіл.

Слід мати на увазі, що групи R_2 та R_3 , яким віддається перевага, можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або кількома електродонорними або/та електроакцепторними 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 електроакцепторними групами або/та електродонорними групами, до яких належать, наприклад, нижча алкоксигрупа (наприклад, метокси-, етокси- 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; ZeO , 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 електродонорною або електроакцепторною групою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 .

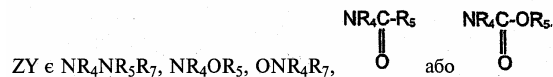
Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу, якому віддається особлива перевага, $n=1$, R_2 є водень та R_3 є нижчий алкіл, незаміщений або заміщений гідроксилом або нижчою алкоксигрупою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де R_4 , R_5 та R_7 незалежно один від одного є водень або нижчий алкіл, R є арил-нижчий алкіл, причому арильна група може бути незаміщеною або заміщеною електроакцепторною 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 електродонорною або електроакцепторною групою, або ZY. У межах цього варіанта більша перевага віддається сполукам, де R_3 є водень, алкіл, наприклад, метил, незаміщений або заміщений електродонорною 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 електродонорною 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;

ZeO , NR_4 або PR_4 ;

Y є водень або нижчий алкіл; або



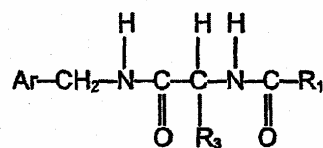
Перевага віддається також варіантам, де R є арил-нижчий алкіл. Найбільша перевага серед арилів у складі R віддається фенілу. Групою R, якій віддається найбільша перевага, є бензил. У варіантах здійснення винаходу, яким віддається перевага, арильна група може бути незаміщеною або заміщеною електродонорною або електроакцепторною групою. Якщо арильний цикл у групі R заміщений, то найбільша перевага віддається заміщенню електроакцепторною групою, особливо при арильному циклі. Серед електроакцепторних 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 електродонорною або електроакцепторною групою, або ZY; R є арил, арил-нижчий алкіл, наприклад, бензил, де арильна група є незаміщеною або заміщена електродонорною або електроакцепторною 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 електродонорною групою, наприклад, нижчою алкоксигрупою (наприклад, метокси-, етокси- 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 електродонорною групою або електроакцепторною групою, особливо галогеном,

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

R_3 відповідає поданому в цьому описі визначенню, але особливо є водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електродонорною групою або електроакцепторною групою, або ZY. Більша перевага у цьому варіанті віддається сполукам, де R_3 є водень, ниж-

чий алкіл, незаміщений або заміщений електроно-донорною групою, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 . Найбільша перевага віддається сполукам, де R_3 є $-\text{CH}_2-\text{Q}$, де Q є нижча алкоксигрупа, особливо така, що містить 1-3 атоми вуглецю; NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де R_4 є водень або алкіл, що містить 1-3 атоми вуглецю, R_5 є водень або алкіл, що містить 1-3 атоми вуглецю, та R_7 є водень або алкіл, що містить 1-3 атоми вуглецю.

Найбільша перевага серед груп R_1 віддається групі CH_3 . Найбільша перевага серед груп R_3 віддається групі $-\text{CH}_2-\text{Q}$, 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;

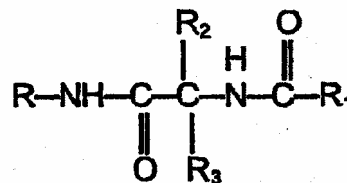
N-ацетил-D-фенілгліцин-бензиламід;
бензиламід D-1,2-(N,O-диметилгідроксиламіно)-2-ацетамідооцтової кислоти;

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 R_1 , R_2 , R_3 , 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 R_1 , R_2 , R_3 , n та R , а також їх різноманітні комбінації. Таким чином, у цьому винаході мається на увазі, наприклад, що R_1 може являти собою один або кілька замісників, перелічених вище, у комбінації з будь-яким з усіх замісників R_2 , R_3 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 R_2 та R_3 . Якщо $n=1$, то сполуки за цим винаходом мають формулу



Формула (III)

де R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_6 , R_7 , R_8 , R_{50} , 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 R_2 та R_3 , 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 R_2 та R_3 . 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 R_2 та R_3). 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, R_3 є $-\text{CH}_2-\text{Q}$, де Q є нижча алкоксигрупа, особливо така, що містить 1-3 атоми вуглецю, та R_1 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, итолуолсульфоною, бензолсульфоною), фосфорною, маленовою 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 1 мг до приблизно 100 мг на 1 кг маси тіла на добу, більша перевага віддається кількостям від приблизно 1 мг до приблизно 10 мг на 1 кг 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 50 мг/добу, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, щонайменше 200 мг/добу, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, щонайменше 300 мг/добу, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайменше 400 мг/добу. Щодо максимальних рівнів дозування, то пацієнт, який потребує такого лікування, може одержувати дозу щонайбільше 6 г/добу, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, щонайбільше 1 г/добу і відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайбільше 600 мг/добу. Однак у деяких випадках можуть виявитися потрібними менші або більші дози.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу, якому віддається перевага, добові дози

збільшують до досягнення задалегідь 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. 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 0,1 мкг/мл до 15 мкг/мл (у мінімумі) та від 5 мкг/мл до 18,5 мкг/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 застосуванню.

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 розладу функціонування мотонейронів або/та периферичної невропатії. Сполука відповідно до цього винаходу 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 відповідно до цього винаходу, як визначено вище, і може додатково містити додаткову активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування розладу функціонування мотонейронів або/та периферичної невропатії. Згадана фармацевтична композиція може включати єдину дозовану форму або може включати окрему дозовану форму, що містить першу композицію, яка містить сполуку відповідно до цього винаходу, як визначено вище, і другу композицію, що містить додаткову активну речовину.

Додатковою активною речовиною для профілактики, полегшення або/та лікування розладу функціонування мотонейронів або/та периферичної невропатії може бути будь-яка придатна речовина, відома фахівцю у цій галузі.

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 10 мг до приблизно 6 г активної сполуки Формули (III) або/та Формули (IIb).

Таблетки, пастилки, пілюлі, капсули тощо можуть містити також такі речовини: в'язучі, наприклад, трагентову камедь, аравійську камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, наприклад, дикальційфосфат; розпушувальні речовини, наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альбінгову кислоту тощо; зм'яцувальні 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 фактично може бути покрита дифузійним бар'єрним 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 фармацевтичних композицій, за винятком випадків їх несумісності з активним інгредієнтом. У композиції можна вводити також додаткові активні інгредієнти.

Особливо доцільним є виготовлення компози-

цій 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 10 мг до приблизно 6 г. Щодо відносних кількостей, активна сполука присутня, як правило, у кількості від приблизно 1 мг/мл носія до приблизно 750 мг/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 тварин, переважно ссавців, наприклад, котів, собак, коней, корів, свиней, мишей, пацюків та приматів, в тому числі людей. Перевага серед пацієнтів віддається людям.

Термін "лікувати" означає заспокоєння болю, пов'язаного із хворобою або станом, лікування чи полегшення хвороби або стану пацієнта чи продовження виживаності.

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

Наведений нижче приклад і фігури показують властивості SPM 927 щодо поліпшення координації рухів та продовження виживаності мишей з мутацією SOD.

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

Опис фігур

Фіг. 1 показує, що SPM 927 дозозалежним чином продовжує тривалість життя мишей з мутацією SOD.

Фіг. 2 показує, що SPM 927 (30 мг/кг) послаб-

лює рухову недостатність (витривалість на решітці) мишей з мутацією SOD.

Фіг. 3 показує, що SPM 927 (10 мг/кг) послаблює рухову недостатність (латентність потенціалу м'язової дії сполюки) мишей з мутацією SOD.

Приклад

Впливи SPM 927 на мишей з мутацією SOD, використаних як модель бічного аміотрофічного склерозу (ALS)

Це дослідження демонструє, що тривале лікування SPM 927 послаблює симптоми розладу рухової діяльності і продовжує час виживаності мишей, на яких моделюють ALS (миші з мутацією SOD). Показано, що лікування SPM 927 послаблює симптоми розладу рухової діяльності, у тому числі відхилення від норми при реєстрації електрофізіологічних показників (електроміограма), і продовжує час виживаності після появи симптомів у модельних мишей.

Під час проведення цього дослідження визначали впливи SPM 927 щодо захисту або зменшення рухової недостатності, яка спостерігалась на цій моделі ALS. З цією метою у SOD-G93A мишей, які надекспресують мутантну людську

Cu, Zn SOD, визначали поведінкові характеристики і здійснювали реєстрацію електроміограм.

Матеріали і методи

При проведенні цього дослідження використовували лінію трансгенних мишей G1H (Гарні (Gurney) та інші, 1994). Ознаки слабкості задніх кінцівок у згаданих тварин почали з'являтися приблизно у 3-місячному віці. Тварини загинули у 4-місячному віці.

Для проведення цього дослідження були використані 40 мишей, яких розділили на 4 групи по 10 мишей.

- експериментальна група з мутацією SOD, яка одержувала носій;
- експериментальна група з мутацією SOD, яка одержувала SPM 927 у дозі 3 мг/кг;
- експериментальна група з мутацією SOD, яка одержувала SPM 927 у дозі 10 мг/кг;
- експериментальна група з мутацією SOD, яка одержувала SPM 927 у дозі 30 мг/кг.

Тварин зважували кожного дня. Щоденно перевіряли загальний стан мишей, зокрема, наявність тремору, зовнішній вигляд шкіри, виснаження м'язів. Електроміографічне дослідження здійснювали один раз на тиждень, розпочинаючи з 70-денного віку до загибелі тварин. Реєстрували коефіцієнт виживаності і тривалість проміжку часу з моменту появи симптомів до настання смерті.

Визначення координації рухів

- Тест на обертовому стрижні: за допомогою цього тесту визначають здатність тварини до утримування на обертовому стрижні, що дозволяє оцінити координацію рухів та чутливість пропріоцепторів. Апарат являє собою автоматизований стрижень діаметром 3 см, який обертається з частотою 12 об/хв (фірма Bioseb, Париж, Франція). За допомогою тесту на обертовому стрижні визначають, як довго миша може утримуватись на згаданому стрижні без падіння. Тест припиняють на довільній межі, яка дорівнює 120 с. У разі, якщо тварина падає раніше 120 с, реєструють її витри-

валість і здійснюють дві додаткові спроби. Обчислюють середній час 3 спроб. Рухова недостатність вказується зменшенням тривалості ходіння.

- Тест на решітці: під час проведення цього тесту мишей вміщують на решітку (довжина: 37 см, ширина: 10,5 см, розмір чарунок: 1 см x 1 см), встановлену на плоскій опорі. Підраховують кількість разів, коли миші оступаються, тобто не попадають лапками на решітку, що править за критерій координації рухів.

- Тест з підвищенням: за допомогою цього тесту визначають здатність тварини до висіння на дроті. Апарат являє собою дріт, горизонтально натягнутий на висоті 40 см над столом. Тварина чіпляється за дріт передніми лапками. Впродовж трьох послідовних спроб реєструють час, необхідний для того, щоб тварина впіймала дріт задніми лапками (максимум 60 с).

Електрофізіологічні показники

Реєстрацію електроміограм здійснювали за допомогою електроміографа Neuromatic 2000M. Під час реєстрації електроміограми мишей анестезують (Imalgene®, 60 мг/кг⁻¹). Параметрами, які визначаються, є амплітуда і латентність потенціалу м'язової дії сполуки (СМАР). СМАР визначають у литковому м'язі після стимуляції сідничного нерва. Еталонний електрод вводять поблизу п'яtkового сухожилля, активний електрод вводять в основу хвоста. Заземлювальний електрод вводять у нижню частину спини миші. Сідничний нерв стимулюють разовим імпульсом тривалістю 0,2 мс із надмаксимальною інтенсивністю (12,9 мА). Визначають амплітуду (мВ) і латентність реакції (мс). Амплітуда вказує кількість активних рухових одиниць, у той час як дистальна латентність відображає швидкість провідності рухового нерва.

Введення лікарського засобу

Тварин обробляли з 60 дня (перед появою клінічних ознак) до настання смерті. Введення здійснювали двічі на добу внутрішньочеревинним шляхом. Аналіз даних

Загальний аналіз даних здійснювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу або дисперсійного аналізу повторних вимірювань (ANOVA). Можливість численних порівнянь окремих експериментальних груп із контрольною групою або між парними групами забезпечувалась застосуванням критерію Фішера або t-критерію Стьюдента-Ньюмена-Кулса. Внутрішньогруповий аналіз проводили для оцінки зміни витривалості у межах кожної групи.

Результати

Встановили, що SPM 927:

- подовжує час виживаності після появи симптомів (Фіг. 1)

- полегшує симптоми розладу рухової діяльності під час проведення тестів на обертовому стрижні, на решітці (Фіг. 2) і з підвищенням на дроті

- послаблює відхилення електроміограм від норми (Фіг. 3).

Висновок

Ці результати показують, що SPM 927 і спорі-

днені сполуки є придатними для лікування бічного аміотрофічного склерозу та для лікування інших захворювань, що мають відношення до мотонейронів, у тому числі (але без обмеження) прогресуючих спінальних м'язових атрофій і прогресуючого бульбарного параліча. На додаток до цього, ці результати показують, що SPM 927 і споріднені сполуки є активними для лікування периферичних невропатій, із включенням (але без обмеження) синдрому Гійєна-Барре або хвороби Шарко-Мари-Тута.

Посилання

ANDERSEN .PM., NILSONP., ALA-HURULAV., KERANEN M.L., TARVAINEN .I, HALTIA T, NILSSONL., BINZERM., FORSGREN., MARKLUND S., (1995) Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in Cu,Zn superoxide dismutase. *Nature Genet.* 10: 61-66.

BECKMAN J.S., CARSONM., SMITHCD., KOPENOL W.H. (1993) ALS, SOD and peroxyntitrite. *Nature* 364: 584.

BROWN R.H., (1995) Superoxide dismutase in familial amyotrophic sclerosis: models for gain of function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5:841-846.

DENG H.X., HENTATI A, TAINER JA., IQBAL Z., CAYABYAB A, HUNG W.Y., GETZOFF E.D., HU P., HERZFELDT B., ROOS R.P. et al. (1993) Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science* 261:1047-1051.

GURNEY M.E., PU H., CHIU A.Y., DAL CANTO M.C., POLCHOW C.Y., ALEXANDER D.D., CALIENDO J., HENTATI A, KWON Y.W., DENG H.X. et al. (1994) Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 264:1772-1775.

GURNEYM., CUTTING F.B., ZHAIP., DOBLEA., TAYLOR C, ANDRUS P.K., HALL ED. (1996) Benefit of vitamin E riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 39:147-157.

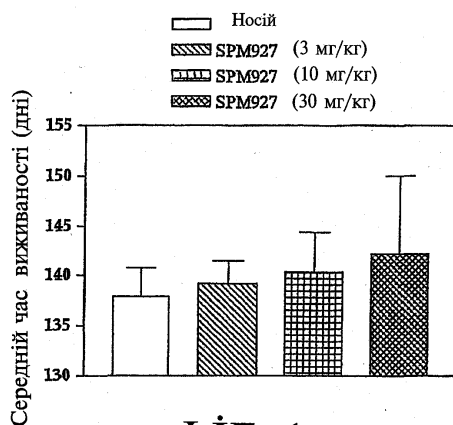
GURNEY M.E. (1997) The use of transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis in pre-clinical drug studies. *J. Neurol. Sci.* 152: S67-73

MOHAJERI M.H., FIGLEWICZ D.A., BOHN M.C. (1998) Selective loss of alpha motoneurons innervating the medial gastrocnemius muscle in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* 150: 329-336.

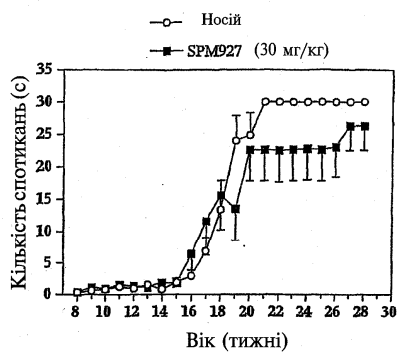
ROSEN D.R., SIDDIQUET., PATTERSON D., FIGLEWICZ D.A. et al. (1993) Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59-62.

ROTHSTEIN J.D., VAN KAMMEN M., LEVEY A.L., MARTINLJ., KUNCL R.W. (1995) Selective loss of glial glutamate transporter GLT-I in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 38: 73-84.

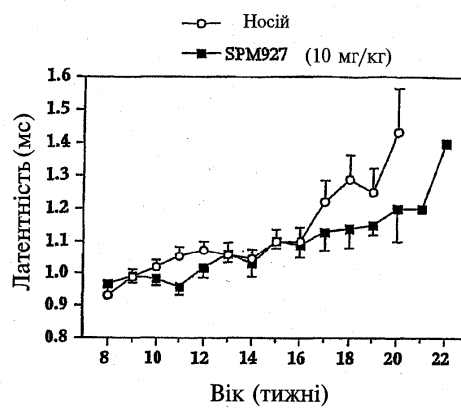
YANG G., CHAN P.H., CHE J., CARLSON E., CHEN S.F., WEINSTEIN P., EPSTEIN C.J., KAMII H. (1994) Human copper-zinc superoxide dismutase transgenic mice are highly resistant to perfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 25: 165-170.



ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3