



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88166 (13) C2  
(51) МПК (2009)  
A61K 38/03  
A61K 31/165  
A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

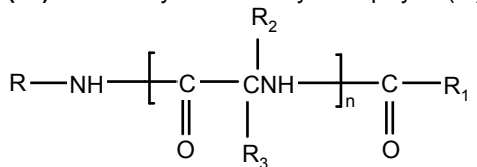
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПЕПТИДНИХ СПОЛУК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕСЕНЦІЙНОГО ТРЕМТІННЯ ТА ІНШИХ СИНДРОМІВ ТРЕМТІННЯ

1

2

- (21) а200613472  
(22) 22.06.2005  
(24) 25.09.2009  
(86) РСТ/ЕР2005/006750, 22.06.2005  
(31) 60/582,084  
(32) 24.06.2004  
(33) US  
(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.  
(72) ШТЪОР ТОМАС, DE  
(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ, DE  
(56) US 5378729 А, 03.01.1995  
WO 2004/046178 А, 03.06.2004  
(57) 1. Застосування сполуки Формули (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;

R<sub>1</sub> 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;

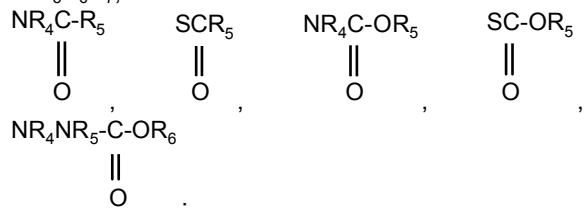
та

кожний з R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> 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

R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> може бути незаміщеним або заміщений щонайменше однією електроноакцепторною групою та/або щонайменше однією електронодонорною групою; і де гетероцикліл у R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> 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, 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 є O, S, S(O)<sub>a</sub>, NR<sub>4</sub>, NR'<sub>6</sub>, PR<sub>4</sub> 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 R<sub>2</sub> або R<sub>3</sub>, за умови, що якщо Y є галоген, то Z є хімічний зв'язок, або

ZY спільно утворюють групу NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, OPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, SNR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, SPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>PR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, PR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub> або N<sup>+</sup>R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,



R'<sub>6</sub> є водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл або нижчий алкініл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> незалежно один від одного є водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл, нижчий

(13) C2

(11) 88166

(19) UA

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;

$R_7 \in R_6$  або  $\text{COOR}_8$  або  $\text{COR}_8$ , 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;  $i \in 1-4$ ;  $j \in 1-3$ ;

причому згадані електроноакцепторна група та/або електронодонорна група незалежно одна від одної вибрані з групи, яку складають галогени, нітрогрупа, алканол, форміл, арилалканол, арилол, карбоксил, карбалкоксигрупа, карбоксамідогрупа, ціаногрупа, сульфоніл, сульфоксид, гетероцикліл, 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 тремору.

2. Застосування за п. 1, причому тремором є есенційне тремтіння, фізіологічний тремор, підсилений фізіологічний тремор, синдром невизначеного тремтіння, первинний ортостатичний тремор, дистонічний тремор, тремори, обумовлені завданням або положенням, синдроми паркінсонічного тремору, синдроми тремтіння, обумовленого ураженням мозочка, тремор Холмса, тремори піднебіння, синдром невропатичного тремору, синдроми тремору, індукованого лікарськими засобами, і токсичного тремору, психогенний тремор, міоритмія, тремор покою, тремор дії, постуральний тремор, кінетичний тремор, тремор, обумовлений завданням або положенням або/та ізометричний тремор.

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

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

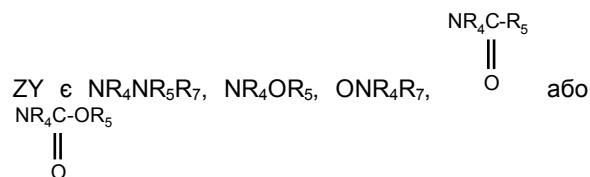
5. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому один із  $R_2$  та  $R_3 \in$  водень та  $n = 1$ .

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 від іншого  $\in$  водень, нижчий алкіл або  $ZY$ ;

$Z \in O$ ,  $NR_4$  або  $PR_4$ ;

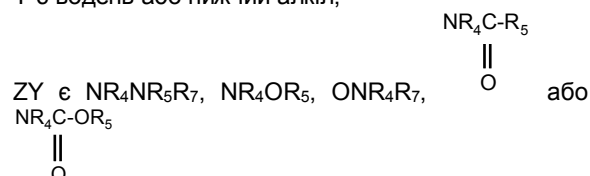
$Y \in$  водень або нижчий алкіл; або



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  $ONR_4R_7$ .

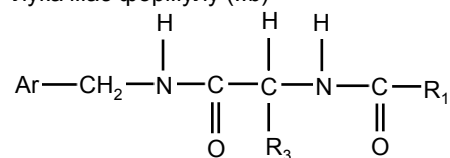
10. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, причому  $R_3 \in$  нижчий алкіл, незаміщений або заміщений гідроксилом або нижчою алкоксигрупою,  $NR_4OR_5$  або  $ONR_4R_7$ , де  $R_4$ ,  $R_5$  та  $R_7$  незалежно один від одного  $\in$  водень або нижчий алкіл,  $R \in$  арил-нижчий алкіл, причому арильна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

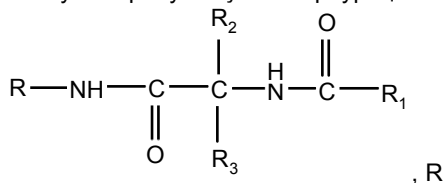
$Ag \in$  феніл, незаміщений або заміщений щонайменше одним галогеном;  $R_3 \in -CH_2-Q$ , де  $Q \in$  нижча алкоксигрупа, що містить 1-6 атомів вуглецю, та  $R_1 \in$  нижчий алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

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

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

16. Застосування за будь-яким з пп. 13-15, причому  $R_3$  є  $-CH_2-Q$ , 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

$R_1$  є 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 будь-яким з пп. 17 або п. 18, причому галогеном є фтор.

21. Застосування за будь-яким з пп. 17-20, причому  $R_3$  є  $-CH_2-Q$ , 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 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 виготов-

лена з розрахунком на лікування зростаючими добовими дозами до досягнення заздалегідь визначеної 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), обчислену 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 за будь-яким із попередніх пунктів, причому фармацевтична композиція додатково містить активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування тремору.

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 визначенням, 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.

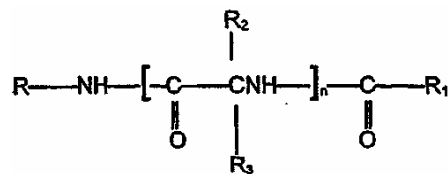
34. Фармацевтична композиція, яка містить (а) сполуку, яка відповідає визначенням, поданим у будь-якому з п. 1 та пп. 3-23, та

(b) додаткову активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування тремору.

35. Фармацевтична композиція за п. 34, яка є єдиною дозованою формою або включає окрему дозовану форму, яка включає першу композицію, що містить сполуку, яка відповідає визначенням, поданим у будь-якому з п. 1 та пп. 3-23, та другу композицію, що містить додаткову активну речовину.

Цей винахід спрямовано на застосування одного з класів пептидних сполук для лікування есенційного тремтіння та інших синдромів тремтіння.

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 алкілгетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, причому R є незаміщеним або заміщений щонайменше однією електроноакцепторною або електронодонорною групою;

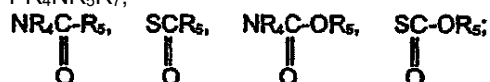
R<sub>1</sub> є водень або нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, гетероцикліл-нижчий алкіл, гетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл, причому кожний з них є незаміщеним або заміщений електронодонорною або електроноакцепторною групою;

кожний з R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> незалежно від іншого є водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, арил-нижчий алкіл, арил, гетероцикліл, гетероцикліл-нижчий алкіл, нижчий алкілгетероцикліл, нижчий циклоалкіл, нижчий циклоалкіл-нижчий алкіл або група Z-Y, причому кожний з R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> є незаміщеним або заміщений щонайменше однією електроноакцепторною або електронодонорною групою;

Z є O, S, S(O)<sub>n</sub>, NR<sub>4</sub>, PR<sub>4</sub> 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 NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, OPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, SNR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, SPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> або PR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>PR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> або PR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>,



R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> незалежно один від одного є водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл, нижчий алкеніл або нижчий алкініл, причому R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> можуть бути незаміщеними або заміщеними електроноакцепторною або електронодонорною групою;

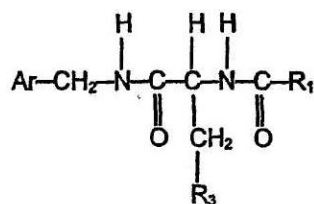
R<sub>7</sub> є R<sub>6</sub> або COOR<sub>8</sub> або COR<sub>8</sub>;

R<sub>8</sub> 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)

Ar є арил, незаміщений або заміщений галогеном; R<sub>3</sub> є нижча алкоксигрупа; i R<sub>1</sub> 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 для лікування есенційного тремтіння та інших синдромів тремтіння.

WO 02/074297 стосується застосування сполук, що відповідають Формулі (IIa), де Ar є феніл, який може бути заміщений щонайменше одним галогеном, R<sub>3</sub> є нижча алкоксигрупа, яка містить 1-3 атоми вуглецю, i R<sub>1</sub> є метил, для виготовлення фармацевтичних композицій, корисних для лікування алодинії, пов'язаної з периферичним невропатичним болем.

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.

Тремтіння означає ритмічне дрижання частини тіла і визначається як мимовільний, ритмічний коливальний рух частини або частин тіла унаслідок симетричного або несиметричного синхронного скорочення м'язів-антагоністів. Тремтіння є найпоширенішою формою мимовільного руху. Майже усі люди у якийсь момент свого життя відчували тремтіння; однак лише невелика частина людей із тремтінням звертається за медичною допомогою. Тремтіння може бути наслідком нормальних (фізіологічних) або патологічних процесів і може характеризуватись за своєю етіологією або феноменологією (тобто стан збудження, частота, амплітуда, форма хвилі). За виключенням тремтіння, яке уражує ділянку обличчя, тремтіння часто визначається або характеризуються суглобом, довкола якого рухається частина тіла.

Описові терміни, що застосовуються для описування клінічної феноменології тремтіння, включають тремори покою і тремори дії (дивись Таблицю 1). Тремор покою виникає тоді, коли м'яз активується мимовільно, у той час як тремор дії виникає у разі довільного скорочення м'язу. Підтипи включають постуральний, кінетичний та ізометричний тремор. Постуральний тремор спостерігається у разі довільного збереження положення з подоланням сили тяжіння. Кінетичний тремор може виникати під час довільного руху будь-якої форми. Іntenційне або динамічне тремтіння означає загострення кінетичного тремору під час завершення цілеспрямованого руху.

Таблиця 1

## Класифікація тремтіння за клінічною феноменологією

Тремор покою	Спостерігається у разі мимовільної активації скелетних м'язів, коли відповідна частина тіла повністю зберігає відповідне положення з подоланням сили тяжіння. Асоціюється із хворобою Паркінсона, вторинним паркінсонізмом, спадковим тремтінням підборіддя і тяжким есенційним тремтінням (ЕТ). Часто пригнічується довільним скороченням м'язів.
Тремор дії	Виникає у разі будь-якого довільного скорочення м'язів і може включати будь-яку комбінацію постурального тремору, кінетичного тремору, тремору, обумовленого завданням або положенням чи ізометричного тремору.
Постуральний тремор	Тремор дії, що спостерігається у разі довільного підтримання положення з подоланням сили тяжіння. Асоціюється з ЕТ, первинним ортостатичним тремором, фізіологічними та підсиленими фізіологічними треморами, треморами, індукованими лікарськими засобами і токсичними треморами, невропатичним тремором, тремтінням голови, обумовленим ураженням мозочка та дистонічним тремором.
Кінетичний тремор	Тремор дії, що виникає унаслідок довільного руху будь-якої форми, у тому числі візуально або невізуально керованих дій, наприклад, говоріння, наливання води до чашки або випробування шляхом торкання носу пальцем. Асоціюється з ЕТ, класичним тремором, обумовленим ураженням мозочка (спостерігається, наприклад, у разі розсіяного склерозу, інфаркту), дистонічним тремором, треморами, індукованими лікарськими засобами або токсичними треморами і ушкодженнями середнього мозку. Включає динамічне або інтенційне тремтіння, яке виникає у разі цілеспрямованих рухів, та простий кінетичний тремор, що спостерігається у разі нецілеспрямованих дій.
Тремор, обумовлений завданням або положенням	Кінетичний тремор, що виникає під час здійснення високоспеціалізованих складних рухів, наприклад, писання, говоріння або посміхання. Сюди включаються первинне тремтіння при писанні та відокремлене голосове тремтіння.
Ізометричний тремор	Кінетичний тремор, що спостерігається у разі довільного скорочення м'язів проти жорстко закріпленого нерухомого об'єкта, наприклад, у разі стискання руки у кулак або згинання зап'ястка проти горизонтальної, пласкої поверхні.

Тремтіння може додатково визначатись анатомічною локалізацією (наприклад, голова, у тому числі підборіддя, обличчя, язик чи піднебіння або верхні чи нижні кінцівки), частотою та одночасно існуючими неврологічними станами, застосуванням лікарських засобів, які можуть викликати виникнення тремтіння або іншими станами, що є причиною захворювання.

Існує більш ніж 20 видів тремтіння. Есенційне тремтіння (ЕТ) є найпоширенішим.

ЕТ являє собою поширений неврологічний руховий розлад. За приблизними оцінками, кількість випадків захворювання ЕТ може у 10-20 разів перевищувати кількість випадків захворювання хворобою Паркінсона (PD) з ураженням від 5млн. до 10млн. людей у Сполучених Штатах. У минулому цей стан часто називали "доброякісним есенційним тремтінням". Багато експертів, однак, вважає застосування терміну "доброякісне" невдалим, оскільки він може невідповідним чином зменшити до мінімального рівня вплив ЕТ на працездат-

ність, дефект (фізичний або психічний недолік) та якість життя.

Оскільки практичних класифікацій тремору на основі етіологічних або патофізіологічних факторів не існує, дослідження у галузі тремтіння покладаються, як правило, на клінічні класифікації. Основу клінічної класифікації тремору може становити:

- клінічна феноменологія;
- анатомічна або топографічна локалізація;
- діяльність, що активізує тремор;
- відносна частота тремору, яка визначається у циклах на секунду;

- історія хвороби або лікарський анамнез і клінічне визначення (тобто виявлення супровідних неврологічних станів, треморів, індукованих лікарськими засобами або токсичних треморів тощо).

Визначення клінічної класифікації ЕТ являє собою безперервний еволюційний процес. Було запропоновано декілька класифікаційних схем, у тому числі у 1997 році були запропоновані Загальноузгоджені критерії Спілки розладів руху (MDS) при тремтінні (дивись Таблицю 2).

Таблиця 2

## Загальноузгоджені критерії Спілки розладів руху

Класичне ЕТ: Критерії включення	1. Двосторонній, головним чином постуральний або кінетичний тремор, що включає руки і передпліччя 2. Тремтіння є постійним і помітним
Класичне ЕТ: Критерії виключення	1. Інші патологічні неврологічні ознаки (зокрема, дистонія) 2. Присутність відомих причин підсиленого фізіологічного тремору 3. Історичне або клінічне підтвердження психогенного тремору 4. Переконаливе підтвердження раптового початку або поступового погіршення 5. Первинний ортостатичний тремор 6. Відокремлений голосовий тремор 7. Відокремлений тремор, обумовлений положенням або завданням 8. Відокремлене тремтіння язика або підборіддя 9. Відокремлене тремтіння ніг

ЕТ повинно також відрізнятися від тремтіння інших специфічних типів. До них належить підсилене фізіологічне, індуковане лікарськими засобами, токсичне, дистонічне або паркінсонівське тремтіння. Наприклад, відокремлене тремтіння голови при ЕТ слід відрізнити від тремтіння голови, що спостерігається у близько 40% хворих на цервікальну дистонію. У хворих на ЕТ тремтіння голови характеризується ритмічними, регулярними коливаннями, у той час як тремтіння голови, що пов'язується з цервікальною дистонією, є нерегулярним, відбувається з нахилом голови або підборіддя і його інтенсивність змінюється у разі зміни положення. ЕТ і паркінсонічний тремор можуть характеризуватись складовими постурального тремору, кінетичного тремору та тремору покою. Однак хвороба Паркінсона, як правило, у першу чергу характеризується тремором покою, що пригнічується дією, у той час як ЕТ, як правило, являє собою постуральний/кінетичний тремор, що пригнічується у разі покою. На додаток до цього, PD майже ніколи не спричинює тремтіння голови або голосове тремтіння, однак може охоплювати підборіддя та навколоротові структури.

Окрім класичного ЕТ, Загальноузгоджені критерії MDS описують декілька додаткових синдромів, які базуються на клінічних спостереженнях специфічних елементів тремтіння. Важливим для диференційної діагностики ЕТ є те, що згадані класифікації синдромів тремтіння включають наведені нижче:

- Фізіологічний тремор. Нормальне явище, фізіологічний тремор спостерігається в усіх групах м'язів, що скорочуються. Цей тремор, із коливанням частоти у межах 8-12Гц, ледь виявляється на електроміограмі (EMG). Хоча і зрідка видимий неозброєним оком, фізіологічний тремор може часто виявлятися, коли, при напружено витягнутих пальцях, на руки накладається клаптик паперу.

- Підсилений фізіологічний тремор або інтенсифікація фізіологічного тремору до рівнів, які піддаються виявленню. Фізіологічний тремор може підсилюватись за умов стресу, тривоги, втоми, фізичного навантаження, холоду, голоду, застосування стимуляторів, утримування від споживання спиртних напоїв або порушень обміну речовин, наприклад, гіпоглікемії або гіпертиреозидизму.

- Синдром невизначеного тремтіння. Хворі із синдромом невизначеного тремтіння задовольняють критеріям класичного ЕТ, однак мають додаткові неврологічні ознаки, які є недостатніми для діагностування іншого неврологічного розладу.

- Первинний ортостатичний тремор, постуральний тремор м'язів нижніх кінцівок, тулуба і, можливо, верхніх кінцівок, присутній у певній позі, однак відсутній при сидінні або при знаходженні у нахиленому положенні. У більшості хворих ортостатичний тремор пригнічується під час ходіння. Як видно з електроміограми, ортостатичний тремор характеризується високою частотою (від 13Гц до 18Гц), синхронною активністю залучених рухових одиниць контралатеральних або іпсилатеральних м'язів, головним чином нижніх кінцівок.

- Дистонічний тремор. Незважаючи на те, що загальної згоди щодо визначення синдрому дистонічного тремору досягнуто не було, автори загальноузгоджених критеріїв MDS запропонували ряд визначень у межах цієї загальної категорії. Наприклад, "дистонічний тремор" означає первинний постуральний або кінетичний тремор, що виникає у частині тіла, ураженій дистонією.

- Тремори. обумовлені завданням або положенням. Ці тремори з'являються у разі здійснення специфічних високоспеціалізованих рухових дій. Вони включають первинне тремтіння при писанні, що визначається як тремтіння, яке виникає виключно або головним чином під час писання, а не під час іншої діяльності, що виконується руками; професіональні тремори, наприклад, специфічні тремори, які уражують спортсменів або музикантів; чи відокремлені голосові тремори.

- Синдроми паркінсонічного тремору, тобто присутність патологічного тремтіння у хворих з PD. PD являє собою повільно прогресуючий, дегенеративний розлад центральної нервової системи (ЦНС), що може характеризуватись тремором (головним чином тремором покою), ригідністю, брадкінезією або повільністю та нестачею рухів. Разом із тим, що тремор покою є діагностичним критерієм PD, присутніми можуть бути і інші форми тремору.

- Синдроми тремтіння, обумовленого ураженням мозочка, які описують як чисті або первинні інтенційні тремори із частотою, головним чином,

меншою за 5Гц, можливо, у поєднанні з постуральним тремором (але не тремором покою). Терміни "тремтіння, обумовлене ураженням мозочка" та "інтенційний тремор" часто застосовують взаємозамінно.

- Тремор Холмса. Так званий тремор Холмса, традиційно відомий як рубральний тремор або тремор, обумовлений ураженням середнього мозку, визначається як симптоматичний тремор покою, інтенційний і, можливо, постуральний тремор, обумовлений ураженнями мозочково-таламічної та допамінергічної систем - наприклад, ураженнями, що залучають стовбур головного мозку, мозочок і таламус, а також, можливо, їх провідні шляхи.

- Тремори піднебіння. Ці ритмічні рухи м'якого піднебіння можуть виникати або можуть не виникати унаслідок уражень стовбура головного мозку і мозочка та асоційованої псевдогіпертрофії оливи.

- Синдром невропатичного тремору. Зі згаданим тремором традиційно асоціюють певні периферичні невропатії, зокрема, дисгаммаглобулінемічні невропатії, головним чином, кінетичний і постуральний тремор уражених кінцівок.

- Синдроми тремору, індукованого лікарськими засобами, і токсичного тремору. Тремор може бути індукованим фармакологічними засобами, які застосовуються для лікування інших станів, що підлягають консервативному лікуванню. Такі лікарські засоби можуть включати теофілін, валпроат, літій, трициклічні антидепресанти, нейролептики, симпатоміметики, амфетаміни, стероїдні препарати, певні засоби, що застосовуються для лікування ендокринних розладів або розладів обміну речовин чи інші різноманітні засоби. Наприклад, токсичний тремор, що спостерігається у разі інтоксикації або отруєння марганцем, арсеном або ртуттю, спостерігається у поєднанні з іншими неврологічними симптомами, наприклад, порушеннями ходи, ригідністю, дистонією, атаксією, дизартрією, сплутаністю свідомості тощо.

- Психогенний тремор. Ця форма тремору може бути підказаною історією соматизації, присутністю неспоріднених неврологічних симптомів і раптовим початком або ремісіями тремору.

- Міоритмія. Повільний тремор частотою 2-4Гц, що спостерігається у хворих з ураженнями стов-

бура головного мозку (подібно до тремору Холмса).

Точний механізм, що є першопричиною ЕТ, залишається невідомим. Не визначено чіткої патології ЦНС або структурного ураження. Було, однак, запропоновано декілька патофізіологічних теорій, що припускають існування центрального джерела треморогенних коливань. Конкретніше, гадають, що ЕТ виникає унаслідок центральної коливальної активності у межах центральної сітки або групи клітин, які вступають до коливального режиму. За цією моделлю, взаємозв'язані коливальні петлі у нервовій системі з коливаннями у оливо-мозочково-рубральних петлях мають нормальний пригнічувальний вплив і забезпечують можливість коливань спінальної рефлексорної петлі. Було Також висунуто припущення про те, що ланцюги довгих петель, а також ланцюги у межах ЦНС або комбінація ланцюгів довгих петель і ланцюгів у межах ЦНС можуть стати нестабільними і стимулювати скорочення м'язів (центральної осциляторної) продукуванням тремору, як, наприклад, у разі ЕТ.

До тремору можуть також додавати свій внесок і периферичні фактори. Бета-адренергічні блокатори, наприклад, анаприлін, послаблюють інтенсивність симптомів ЕТ та фізіологічного тремору (РТ), можливо через периферичні бета2-адренорецептори. На додаток до цього, внутрішньовенне і внутрішньоартеріальне введення епінефрину посилює фізіологічний тремор через периферичні бета-адренорецептори передплічч, блокованих анаприліном. Бета-блокатори, однак, можуть також уражати центральні провідні шляхи.

Фармакотерапія може бути розумним варіантом для будь-якого хворого на ЕТ із тремором, що обумовлює втрату працездатності, оскільки певні терапевтичні засоби можуть мати треморолітичний ефект. Фармакотерапія є корисною для більшості хворих, причому у багатьох із них спостерігається значне послаблення симптомів тремору (дивись Таблицю 3). Однак рідко коли тремтіння зникає повністю. Окрім того, можливо, що у деяких хворих, які зазнають довготривалого лікування, може виникнути толерантність, що, можливо, означає посилення із часом тяжкості тремтіння.

Таблиця 3

Вибрані варіанти фармакотерапії для есенційного тремтіння

Лікарський засіб	Застереження та побічні ефекти	Коментарі
Бета-блокатори	Запобігати застосуванню хворими з астмою, брадикардією, серцевою недостатністю або діабетом (лікування маскує ознаки гіпоглікемії); може спричинювати значну втрату пам'яті та сплутаність свідомості у літніх людей	Корисні лікарські засоби першого ряду; найкраще переносяться хворими молодшого віку
Анаприліну моногидрохлорид		Найпоширеніший лікарський засіб першого ряду
Метопролол		Альтернатива анаприліну для первинної терапії

Продовження таблиці 3

Анти конвульсивні засоби		
Примідон	Може спричинювати появу грипоподібних симптомів, атаксії та сонливості	Корисний лікарський засіб першого ряду; може бути ефективним навіть для хворих, які не реагують на бета-блокатори
Габапентин	Може спричинювати легку сонливість, головний біль та неприємні відчуття у животі	Корисний лікарський засіб другого ряду; добре переноситься літніми людьми
Бензодіазепіни	Можуть спричинювати сплутаність свідомості, сонливість, атаксію, гіпотензію та апное	Корисні лікарські засоби другого ряду, зокрема, у разі треморів, загострених тривогою
Клоназепам	Дивись вище	Найпоширеніший з бензодіазепінів, який прописують у разі есенційного тремтіння
Діазепам	Дивись вище	
Блокатори кальцієвих каналів, наприклад, німодипін або нікардипін	Можуть спричинювати гіпотензію	Можуть бути варіантом у разі неефективності лікарських засобів першого і другого ряду
Інгібітори вугільної ангідрази		Можуть бути варіантом у разі неефективності лікарських засобів першого і другого ряду
Метазоламід	Може спричинювати суттєві парестезії, неприємне відчуття у животі та сонливість	Побічні ефекти можуть обмежити придатність; може бути благотворним у разі голосового тремтіння та тремтіння голови
Топірамат	Може спричинювати незначні парестезії, неприємне відчуття у животі та сонливість	Антиконвульсивний засіб; переноситься краще, ніж метазоламід

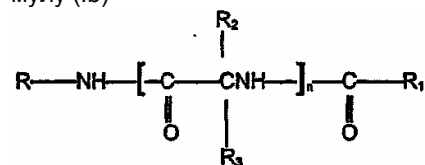
За допомогою цих лікарських засобів вдалось досягти різного ступеня контролю ЕТ. Жоден із цих засобів, однак, не буде корисним кожному хворому. Взагалі, первинна терапія пов'язується з побічними ефектами, зокрема, у літніх людей, які страждають на супровідні захворювання. Захворюваність ЕТ із віком зростає, а ефективного і безпечного способу лікування немає.

Застосування сполук Формули (Ib) або/та Формули (IIb) для лікування тремору не описано. Таким чином, цей винахід стосується застосування згаданих сполук Формули (Ib) або/та Формули (IIb) для виготовлення фармацевтичної композиції для профілактики, полегшення або/та лікування треморів, а саме (але без обмеження) есенційного тремтіння, фізіологічного тремору, підсиленого фізіологічного тремору, синдрому невизначеного тремтіння, первинного ортостатичного тремору, дистонічного тремору, треморів, обумовлених завданням або положенням, синдромів паркінсонічного тремору, синдромів тремтіння, обумовленого ураженням мозочка, тремору Холмса, треморів піднебіння, синдрому невропатичного тремору, синдромів тремору, індукованого лікарськими засобами, і токсичного тремору, психогенного тремору, міоритмії, тремору покою, тремору дії, пострального тремору, кінетичного тремору, тремору, обумовленого завданням або положенням або/та ізометричного тремору.

Несподівано, застосування сполук Формули (Ib) або/та Формули (IIb), зокрема, (R)-2-ацетамід-N-бензил-3-метоксипропіонаміду (SPM 927), знижує інтенсивність і загальну тривалість індукованого гармаліном тремору у пацієнтів. Більш того, латентність появи ознак тремору після ін'єкції гармаліну значно підвищилась. Ці результати вка-

зують, що SPM 927 є придатним для лікування тремору.

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

R<sub>1</sub> 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 заміщений щонайменше однією електронодонорною групою та/або щонайменше однією електроноакцепторною групою;

та

кожний з R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> 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

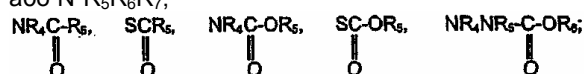


$R_2$  та  $R_3$  є незамісненим або заміснений щонайменше однією електроноакцепторною групою та/або щонайменше однією електронодонорною групою;

$Z$  є  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)_a$ ,  $NR_4$ ,  $NR'_6$ ,  $PR_4$  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 незамісненим або замісненим 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  $NR_4NR_5R_7$ ,  $NR_4OR_5$ ,  $ONR_4R_7$ ,  $OPR_4R_5$ ,  $PR_4OR_5$ ,  $SNR_4R_7$ ,  $NR_4SR_7$ ,  $SPR_4R_5$ ,  $PR_4SR_7$ ,  $NR_4PR_5R_6$ ,  $PR_4NR_5R_7$  або  $N^+R_5R_6R_7$ ,



$R'_6$  є водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл або нижчий алкініл, незаміснений або заміснений щонайменше 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 незамісненими або замісненими щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

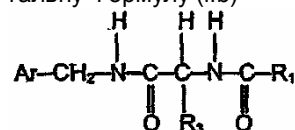
$R_7$  є  $R_8$  або  $COOR_8$  або  $COR_8$ , причому  $R_7$  може бути незамісненим або замісненим щонайменше однією електроноакцепторною групою або/та щонайменше однією електронодонорною групою;

$R_8$  є водень або нижчий алкіл, або арил-нижчий алкіл, причому арильна або алкільна групи можуть бути незамісненими або замісненими 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, незаміснений або заміснений щонайменше одним галогеном;  $R_3$  є  $-CH_2-Q$ , 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), корисна для профілактики, полегшення або/та лікування треморів, а саме (але без обмеження) есенційного тремтіння, фізіологічного тремору, підсиленого фізіологічного тремору, синдрому невизначеного тремтіння, первинного ортостатичного тремору, дистонічного

тремору, треморів, обумовлених завданням або положенням, синдромів паркінсонічного тремору, синдромів тремтіння, обумовленого ураженням мозочка, тремору Холмса, треморів піднебіння, синдрому невропатичного тремору, синдромів тремору, індукованого лікарськими засобами, і токсичного тремору, психогенного тремору, міоритмії, тремору покою, тремору дії, постурального тремору, кінетичного тремору, тремору, обумовленого завданням або положенням або/та ізометричного тремору.

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, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, 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-, пропоксид-, бутокси-, ізобутокси-, трет-бутокси-, пентокси-, гексилоксигрупа тощо.

Термін "арил-нижчий алкіл" охоплює, наприклад, бензил, фенілетил, фенілпропіл, фенілізопропіл, фенілбутил, дифенілметил, 1,1-дифенілетил, 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 незамісненими або замісненими 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, циклобутил, 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 містечкових 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), 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, 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 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, пентаноїл та гексаноїл.

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 маються 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 варіанта, якому 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, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хінолін, тριαзоліл, тетразоліл, ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл, тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пуриніл, індолініл, піразоліндиніл, імідазоліндиніл, імідазоліндиніл, піролідініл, 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<sub>1</sub>, якому віддається перевага, є H або нижчий алкіл. Найбільша перевага серед груп R<sub>1</sub> віддається метилу.

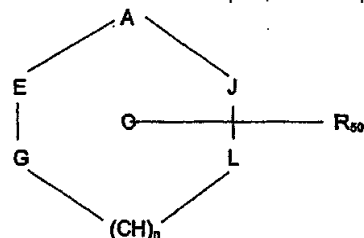
До електронодонорних замісників або/та електроноакцепторних замісників, яким віддається перевага, належать галоген, нітрогрупа, алканоліл, форміл, арилалканоліл, арилоїл, карбоксил, карбалкокси-, карбоксамідо-, ціаногрупа, сульфоніл, сульфоксид, гетероцикліл, гуанідин, четвертинний амоній, нижчий алкеніл,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

Термін "сульфід" охоплює меркаптогрупу, меркаптоалкіл та алкілтіогрупу, тоді як термін "дисульфід" охоплює алкіддитіогрупу. 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<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>50</sub> та/або R<sub>8</sub>, які відповідають поданим вище визначенням.

До груп ZY, типових для груп R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>, 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; алкілгідразини- та арилгідразиногрупа, наприклад, N-метил-гідразини-, N-фенілгідразини-, карбалкоксигідразини-, аралкоксикарбонілгідразини-, арилокси-карбонілгідразини-; гідроксил-аміногрупа, наприклад, N-гідроксил-аміно- (-NH-OH), нижча алкоксіаміно- [(NHOR<sub>18</sub>), де R<sub>18</sub> - нижчий алкіл], N-(нижчий алкіл)-гідроксил-аміно- [(NR<sub>18</sub>)OH, де R<sub>18</sub> - нижчий алкіл], N-(нижчий алкіл)-O-(нижчий алкіл)-гідроксил-аміно-, тобто [(NR<sub>18</sub>)OR<sub>19</sub>, де R<sub>18</sub> та R<sub>19</sub> - незалежно один від одного нижчі алкіли], та O-гідроксил-аміно- (-O-NH<sub>2</sub>); алкіламідогрупа, наприклад, ацетамідо-; трифторацетамідо-; нижча алкоксіаміногрупа (наприклад, NH(OCH<sub>3</sub>)); та гетероцикліламіногрупа, наприклад, піразоліламіногрупа.

Типовими гетероциклічними групами у складі R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>, яким віддається перевага, є моноциклічні 5- або 6-членні гетероциклічні групи формули:



або їхні відповідні частково або повністю намічені форми, де n є 0 або 1; та

R<sub>50</sub> 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<sub>2</sub> або R<sub>3</sub> є гетероциклічною групою вищезазначеної формули, то вона може бути приєднана до головного ланцюга через вуглецевий атом

циклу. Якщо n=0, то група R<sub>2</sub> або R<sub>3</sub> може бути додатково приєднана до головного ланцюга через азотний атом циклу.

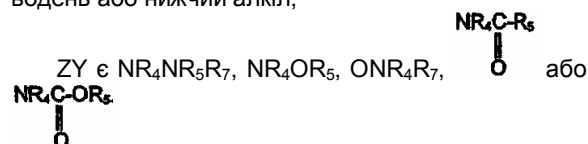
До інших груп R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>, яким віддається перевага, належать водень, арил, наприклад, феніл, арилалкіл, наприклад, бензил, та алкіл.

Слід мати на увазі, що групи R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>, яким віддається перевага, можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або кількома електронодонорними або/та електроноакцепторними групами. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, кожна з груп R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> незалежно від іншої є водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений електроноакцепторними групами або/та електронодонорними групами, до яких належать, наприклад, нижча алкоксигрупа (наприклад, метокси-, етокси- тощо), N-гідроксил-аміно-, N-(нижчий алкіл)-гідроксил-аміно-, N-(нижчий алкіл)-O-(нижчий алкіл)- та алкілгідроксил-аміногрупа.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, одна з груп R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> є водень.

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

Більша Перевага віддається варіанту здійснення, де n=1 та одна з груп R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> є водень. Особлива перевага в таких варіантах здійснення винаходу віддається сполукам, де R<sub>2</sub> є водень та R<sub>3</sub> є нижчий алкіл або ZY; Z є O, NR<sub>4</sub> або PR<sub>4</sub>; Y є водень або нижчий алкіл;



Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу, якому віддається особлива перевага, n=1, R<sub>2</sub> є водень та R<sub>3</sub> є нижчий алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним електронодонорною або електроноакцепторною групою, NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub> або ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>.

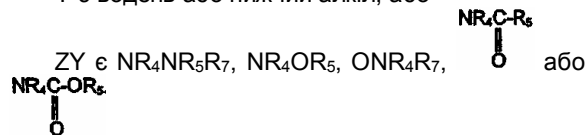
Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу, якому віддається особлива перевага, n=1, R<sub>2</sub> є водень та R<sub>3</sub> є нижчий алкіл, незаміщений або заміщений гідроксилем або нижчою алкоксигрупою, NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub> або ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, де R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> та R<sub>7</sub> 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<sub>1</sub> є нижчий алкіл. Найбільша перевага в цьому варіанті здійснення винаходу віддається сполукам, де арилом є феніл, незаміщений або заміщений галогеном.

Перевага віддається варіанту здійснення, де R<sub>2</sub> є водень та R<sub>3</sub> є водень, алкіл, незаміщений або заміщений щонайменше однією електронодонорною або електроноакцепторною групою, або ZY. У межах цього варіанта більша перевага віддається сполукам, де R<sub>3</sub> є водень, алкіл, наприклад, метил, незаміщений або заміщений електронодонорною групою, або NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub> або ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, де R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> та R<sub>7</sub> незалежно один від одного є водень або нижчий алкіл. Перевага віддається сполукам, де електронодонорною групою є нижча алкоксигрупа, особливо метокси- або етоксигрупа.

Перевага віддається варіанту здійснення, 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



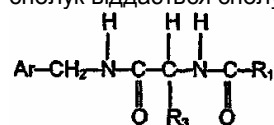
Перевага віддається також варіанту, де  $R$  є арил-нижчий алкіл. Найбільша перевага серед арилів у складі  $R$  віддається фенілу. Групою  $R$ , якій віддається найбільша перевага, є бензил. У варіанті здійснення винаходу, якому віддається перевага, арильна група може бути незаміщеною або заміщеною електронодонорною або електроноакцепторною групою. Якщо арильний цикл у групі  $R$  заміщений, то найбільша перевага віддається заміщенню електроноакцепторною групою, особливо при арильному циклі. Серед електроноакцепторних 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 інших сполук, яким віддається перевага, належать сполуки Формули (Ib), де  $n=1$ ;  $R_2$  є водень;  $R_3$  є водень, нижчий алкіл, особливо метил, заміщений електронодонорною або електроноакцепторною групою, або  $ZY$ ;  $R$  є арил, арил-нижчий алкіл, наприклад, бензил, де арильна група є незаміщеною або заміщена електронодонорною або електроноакцепторною 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 електронодонорною групою, наприклад, нижчою алкоксигрупою (наприклад, метокси-, етоксигрупою 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,

$R_1$  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 електронодонорною групою або електроноакцепторною групою, або  $ZY$ . Більша перевага у цьому варіанті віддається сполукам, де  $R_3$  є водень, нижчий алкіл, незаміщений або заміщений електронодонорною групою,  $NR_4OR_5$  або  $ONR_4R_7$ . Найбіль-

ша 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  $\text{CH}_3$ . 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-адетаміно-N-бензил-3-метоксипропіонамід;

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

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

N-ацетил-D-фенілгліцин-бензиламід;

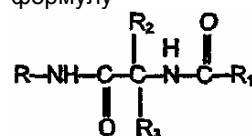
бензиламід D-1,2-(N,O-диметилгідроксиламіно)-2-ацетамідооцтової кислоти;

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

Слід мати на увазі, що до обсягу цього винаходу включено різноманітні комбінації та перегруповання 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<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>50</sub>, 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<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>, 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<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>. 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<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>). 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<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>-Q, де Q є нижча алкоксигрупа, особливо така, що містить 1-3 атоми вуглецю, та R<sub>1</sub> 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, глюконою, бурштиною, арилсульфоновими (наприклад, п-толуолсульфоновною, бензолсульфоновною), фосфорною, маленовою кислотами тощо.

Предметом цього винаходу є також спосіб профілактики, полегшення або/та лікування опісаного 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 варіанта, якому 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, 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. Зазвичай пацієнт, який потребує такого лікування, може одержувати дозу щонайбільше 6г/добу, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, щонайбільше 1г/добу і відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, щонайбільше 600мг/добу. У деяких випадках, однак, можуть знадобитись більш високі або більш низькі 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. Наприклад, можна застосовувати три дози на добу, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, дві дози на добу. Відповідно до варіанта,

якому віддається більша перевага, 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 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 тремору. Сполуку за цим винаходом та додаткову активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування тремору можна вводити в організм спільно, тобто у складі єдиної дозованої лікарської форми, або окремо, тобто у вигляді окремих лікарських форм. Таким чином, фармацевтична композиція за цим винаходом може включати сполуку за цим винаходом, яка відповідає поданому вище визначенню, та додатково включати додаткову активну речовину для профілактики, полегшення або/та лікування тремору. Фармацевтична композиція може містити єдину дозовану форму або окрему дозовану форму, яка включає першу композицію, що містить сполуку за цим винаходом, яка відповідає поданому вище визначенню, та 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 що-

найменше 1% активної сполуки Формули (Ib) або/та Формули (IIb). Вміст активної сполуки у композиціях та препаратах може, звичайно, варіюватися, 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 варіанта, якому 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, трагентову камедь, аравійську камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, наприклад, дикальційфосфат; розпушувальні речовини, наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінову кислоту тощо; змашувальні речовини, наприклад, стеарат магнію; можна додавати також підсолоджувачі, наприклад, сахарозу, лактозу або сахарин, або смакоароматичні домішки, наприклад, м'яту, гаультерієву (вінтергреневу) 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 із 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 факультативно 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 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 заздалегіть 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 (b) 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 розладу, у ефективній кількості. Такі кількості еквівалентні описаним вище терапевтично ефективним кількостям.

Нижче подано приклад, який ілюструє властивості SPM 927 щодо послаблення індукованого гармаліном тремору у пацюків.

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. Міжнародною незапатентованою назвою SPM 927 є лакозамід (Iacosamide).

Приклад: Вплив SPM 927 на індуковані гармаліном тремори у пацюків

#### Цілі дослідження

Ціль цього дослідження полягала у демонстрації того, що SPM 927 знижує індуковані гармаліном тремори у пацюків.

#### Загальний опис методів

##### 1. Тварини

Були застосовані пацюки-самці лінії Sprague-Dawley (фірма Charles River Laboratories, Франція). На період акліматизації тварин розмістили по 2 голови на клітку у клітках Makrolon тип III у приміщенні віварію (температура:  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , вологість: мінімум 45%, повітрообмін:  $>12/\text{год}$ , цикл чергування світла і темряви:  $12\text{год}/12\text{год}$  [світло вмикало о 7:00 ранку]). Тривалість періоду акліматизації для тварин перед початком експерименту становила щонайменше 5 днів.

Тварини одержували сертифікований корм (фірма Provimi-Kliba Nafag, Швейцарія, номер за

каталогом 3433) і воду (водопровідна вода у пляшках для води) ad libitum. Воду раз на місяць піддавали аналізу на хімічні забруднювачі і щонайменше раз на три місяці на бактеріальні забруднювачі. Підлога кліток для пацієнтів була засипана сертифікованою тирсовою підстилкою (Goldchips Litalabo, номер за каталогом 891022, Trouw Nutrition France, Vigny, Франція).

## 2. Введення

Моногідрохлорид гармаліну (фірма Sigma) розбавляли у фізіологічному розчині і вводили внутрішньоочеревинно у дозі 20мг/кг. Еталонну сполуку, пропанол, вводили внутрішньоочеревинно у дозі 20мг/кг за 30хв перед введенням гармаліну. SPM 927 вводили внутрішньоочеревинно у дозі 3мг/кг, 10мг/кг і 30мг/кг за 30хв перед введенням гармаліну.

## 3. Індуковані гармаліном тремори

Спостерігачем, який не мав інформації щодо обробки тварин, оцінювались наведені нижче параметри:

- інтенсивність: від 0 до 4 (0: відсутність тремору, 1: незначний тремор, 2: помірний переміжний тремор, 3: помірний стійкий тремор, 4: явно виражений тяжкий тремор). Інтенсивність оцінюється у балах кожні 30хв впродовж загального періоду часу тривалістю 120хв після введення гармаліну;

- латентність появи ознак;

- загальна тривалість тремору (максимальна тривалість періоду спостереження: 120хв);

- відсоток пацієнтів з ознаками тремору.

Результати

Таблиця 4

Вплив SPM 927 на інтенсивність індукованого гармаліном тремору

Обробка	Інтенсивність тремору після введення гармаліну (оцінка у балах)			
	+30хв Середнє± середня квадратична помилка середнього	+60хв Середнє± середня квадратична помилка середнього	+90хв Середнє± середня квадратична помилка середнього	+120хв Середнє± середня квадратична помилка середнього
Контроль	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Носій, 2 мл/кг	2,8±0,1√√√	3,0±0,3√√√	2,8±0,2√√√	2,9±0,3√√√
Анаприлін, 20мг/кг	1,6±0,2**	2,3±0,3*	1,6±0,3*	1,4±0,3**
SPM 927, 3мг/кг	2,0±0,4*	2,0±0,3*	2Д±0,4	1,8±0,4*
SPM 927, 10мг/кг	2,0±0,2**	1,1±0,3***	2,2±0,4	1,3±0,3**
SPM 927, 30мг/кг	0,9±0,4**	1,1±0,3**	1,4±0,3**	1,2±0,2**

√√√: p<0,001 порівняно з негативною контрольною групою;

\* p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 порівняно з групою, яка одержувала носій.

Таблиця 4 показує, що тремор, індукований введенням гармаліну, був інтенсивним впродовж певного періоду часу, однак раптово зникав і спорадично з'являвся знову. Тремор все ще спостерігався на кінець періоду спостереження, через 120хв після введення гармаліну.

SPM 927, який вводили у дозі 3мг/кг, 10мг/кг і 30мг/кг, зменшував інтенсивність індукованого гармаліном тремору дозозалежним чином. У разі найбільшої випробуваної дози цей вплив був статистично значущим у кожній експериментальній часовій точці (p<0,01 порівняно з групою, яка одержувала гармалін), а максимальна ефективність була вищою, аніж ефективність позитивної еталонної сполуки, анаприліну. Введення еталонної сполуки, анаприліну, у дозі 20мг/кг (найтефективніша доза, виходячи з літературних даних) знижувало інтенсивність тремору статистично значущим чином у кожній часовій точці спостереження.

Оскільки індукований гармаліном тремор вважається прийнятною тваринною моделлю есенційного тремтіння, ці результати вказують, що SPM 927 є придатним для лікування есенційного тремтіння. Більш того, завдяки тому, що патофізіології різних треморів взаємоперекриваються, SPM 927 є показаним для лікування інших треморів, а саме (але без обмеження) фізіологічного тремору, підсиленого фізіологічного тремору, синдрому невизначеного тремору, первинного ортостатичного тремору, дистонічного тремору, треморів, обумовлених завданням і положенням, синдромів паркінсонічного тремору, синдромів тремору, обумовленого пошкодженням мозочка, тремору Холмса, треморів піднебіння, синдрому невропатичного тремору, синдромів тремору, індукованого лікарськими засобами, і токсичного тремору, психогенного тремору або/та міоритмії.