

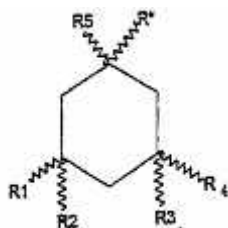
де  $R^*$  означає  $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$  де  $n+m=0, 1$  або  $2$

де  $R^1-R^7$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню і нижчого алкілу (1-6C), і де  $R^8$  і  $R^9$  разом представляють нижчий алкілен  $-(CH_2)_x-$ , де  $x$  означає число від 2 до 5 включно, і їх енантіомерів, оптичних ізомерів, гідратів і фармацевтично прийнятних солей, а також фармацевтично прийнятних композицій, що містять їх, одержанню і застосування їх як протисудорожних засобів для лікування судом і епілептичних випадків у тварини.

Особливий інтерес представляють сполуки приведеної вище формули, в яких щонайменше  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являють собою нижчий алкіл, і особливо сполуки, в яких  $R^1-R^5$  означають метил, сполуки, в яких  $x$  дорівнює 4 або 5, особливо, сполуки N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідин, а також їх оптичні ізомери, енантіомери, гідрати і фармацевтично прийнятні солі.

В опублікованій заявці WO 99/01416 авторів даного винаходу, опублікованій 14 січня 1999, розкриваються сполуки приведеної вище формули, але в яких  $R^8$  і  $R^9$  вибрані з водню і нижчого алкілу (1-6C), утримуючі їх фармацевтичні композиції і їх застосування як антагоніста рецептора NMDA. До даного моменту виявлено, що сполуки приведеної вище формули, в яких  $R^8$  і  $R^9$  разом представляють нижчий алкілен  $-(CH_2)_x-$ , де  $x$  дорівнює 2-5 включно, особливо, N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідин, а також їх оптичні ізомери, енантіомери, гідрати і фармацевтично прийнятні солі, крім їх NMDA-антагоністичних властивостей абсолютно непередбачувано володіють високою протисудорожною активністю на тваринах, що збуджуються, як моделях, тоді як інші NMDA-антагоністи, що навіть володіють більш вираженими NMDA-антагоністичними властивостями, не є активними.

Даний винахід відноситься до 1-циклічного аміноалкілциклогексанової сполуки, вибраної з групи, що складається із сполук формули



де  $R^*$  означає  $(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$  де  $n+m=0, 1$  або  $2$

де  $R^1-R^7$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню і нижчого алкілу (1-6C), причому, щонайменше  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являють собою нижчий алкіл, і де  $R^8$  і  $R^9$  разом представляють нижчий алкілен  $-(CH_2)_x-$ , де  $x$  означає число від 2 до 5 включно, і їх енантіомерів, оптичних ізомерів, гідратів і фармацевтично прийнятних солей.

А також такої сполуки, в якій  $R^1-R^5$  означають метил;

такої сполуки, в якій  $x$ , дорівнює 4 або 5;

і такої сполуки, вибраної з групи, що складається з N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину і його оптичних ізомерів, енантіомерів, гідратів і фармацевтично прийнятних солей.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає ефективну кількість такої сполуки в поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами, наповнювачами або носіями;

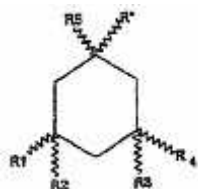
такої фармацевтичної композиції, в якій ефективна кількість є ефективною протисудорожною кількістю;

такої фармацевтичної композиції, в якій  $R^1-R^5$  означають метил;

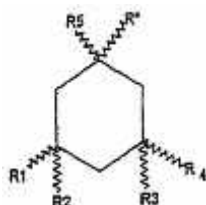
такої фармацевтичної композиції, в якій  $x$  дорівнює 4 або 5;

і такої фармацевтичної композиції, в якій сполука вибрана з групи, що складається з N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину і його оптичних ізомерів, енантіомерів, гідратів і фармацевтично прийнятних солей.

Крім того, винахід включає спосіб лікування судом або епілептичних випадків у тварини, що включає введення згаданих тварині кількості 1-циклічного аміноалкілциклогексанової сполуки, вибраної з групи, що складається із сполук формули



де  $R^*$  означає  $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$  де  $n+m=0, 1$  або  $2$   
де  $R^1-R^7$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню і нижчого алкілу (1-6C), де  $R^8$  і  $R^9$  разом представляють нижчий алкілен  $-(CH_2)_x-$ , де  $x$  означає число від 2 до 5 включно, а також їх оптичних ізомерів, енантіомерів, гідратів і фармацевтично прийнятних солей, ефективних для вказаної мети;  
такий спосіб, в якому, щонайменше,  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являють собою нижчий алкіл;  
такий спосіб, в якому  $R^1-R^5$  означають метил;  
такий спосіб, в якому  $x$  дорівнює 4 або 5;  
такий спосіб, в якому сполука вибрана з групи, що складається з N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину і оптичних ізомерів, енантіомерів, гідратів і фармацевтично прийнятних солей; і  
такий спосіб, в якому сполуку вводять у вигляді утримуючої його фармацевтичної композиції, що включає сполуку в поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами, наповнювачами або носіями.  
Далі винахід включає застосування 1-циклічного аміноалкілциклогексану, вибраного з групи, що складається із сполук формули



де  $R^*$  означає  $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$   
де  $n+m=0, 1$  або  $2$   
де  $R^1-R^7$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню і нижчого алкілу (1-6C), де  $R^8$  і  $R^9$  разом представляють нижчий алкілен  $-(CH_2)_x-$ , де  $x$  означає число від 2 до 5 включно, і їх оптичних ізомерів, енантіомерів, гідратів і фармацевтично прийнятних солей у виробництві лікарського засобу, призначеного для лікування тварини з метою ослаблення судом або епілептичних випадків;  
таке застосування, в якому щонайменше  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  являють собою нижчий алкіл;  
таке застосування, в якому  $R^1-R^5$  означають метил;  
таке застосування, в якому  $x$  дорівнює 4 або 5; і  
таке застосування, в якому сполука вибрана з групи, що складається з N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину і його оптичних ізомерів, енантіомерів, гідратів і фармацевтично прийнятних солей.

А також винахід включає спосіб одержання такої сполуки, який включає взаємодію відповідного 1-вільного аміноалкілциклогексану (1) з омега-галогеналкілнітрилом і циклізацію одержаної N-(омега-ціаноалкільної) сполуки з одержанням відповідної 1-циклічної аміноалкілциклогексанової сполуки, або (2) з альфа, омега-дигалогеналкільною сполукою.

Вихідні речовини для одержання сполук даного винаходу відомі в даній області. У раніше опублікованій заявці авторів даного винаходу WO 99/01416, РСТ/EP98/04026, розкриті численні 1-аміноалкілциклогексиламінові сполуки. Наприклад, розкрита сполука 5 на сторінці 9 вказаної заявки і численні приклади її протягом всієї публікації. Вихідні сполуки даного винаходу мають формулу, Приведену вище, але в якій R і R означають водень. Сполука, що представляє особливий інтерес як вихідну речовину, вибрану з групи, що складається з

- 1-аміно-1,3,5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1(транс),3(транс),5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1(цис),3(цис),5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,3,5-тетраметилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексану,
- 1-аміно-1,5,5-триметил-3,3-диетилциклогексану,
- 1-аміно-1,5,5-триметил-цис-3-етилциклогексану,
- 1-аміно-(1R,5S)цис-3-етил-1,5,5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1,5,5-триметил-транс-3-етилциклогексану,
- 1-аміно-(1R,5S)транс-3-етил-1,5,5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1-етил-3,3,5,5-тетраметилциклогексану і
- 1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-тетраметилциклогексану, а також фармацевтично прийнятних кислотно-

адитивних солей будь-якої з перерахованих вище сполук. Сполуки даного винаходу одержують з вказаних сполук з використанням додаткової стадії перетворення вільних аміносполук, переважно, у вигляді кислотно-адитивної солі, такої, як гідрохлорид або т.п., в процесі двостадійної циклізації, що включає одержання проміжної N-ціаноалкільної сполуки і її циклізацію з одержанням цільової 1-циклічної аміноалкілциклогексанової сполуки, в якій 1-аміногрупа входить до складу циклічної групи, такої, як піролідин, або піперидин, або т.п., дані сполуки є об'єктом даного винаходу.

Нижченаведені додаткові деталі і докладні приклади приведені тільки для ілюстрації і не обмежують даний винахід.

ПРИКЛАДИ

1-Аміноалкілциклогексанові сполуки, в яких 1-аміногрупа є циклічною, тобто де  $R^8$  і  $R^9$  разом означають нижчий алкілен  $-(CH_2)_x-$ , де  $x$  означає число від 2 до 5 включно, таким чином, представляючи 1-аміногрупу - $NR^8R^9$  у вигляді циклічного аміну, одержують наступним способом:

Одержання N-(3-ціанопропіл)-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексиламіну

Суміш гідрохлориду 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексиламіну (2,06г, 10ммоль), 4-бромбутиронітрилу (1,55г, 10,5ммоль) і карбонату натрію (3,18г, 30ммоль) в тетрагідрофурані (50мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 85 год., потім реакційну суміш виливають у воду (100мл) і екстрагують ефіром (3x30мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим соляним розчином (20мл) і сушать над  $K_2CO_3$ . Розчин фільтрують, упарюють і неочищений продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан-ефір (10:1), (6:1), (4:1), одержуючи продукт (1,86г, 86%) у вигляді безбарвного масла.

Спектр ПНР: ( $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$ : 0,87 (6H, с, с- $Hex$  3,5- $CH_3$ ); 1,06 (3H, с, с- $Hex$  1- $CH_3$ ); 1,18 (6H, с, 3,5- $CH_3$ ); 0,9-1,6 (7H, м,  $Hex$  циклічні протони і NH); 1,75 (2H, м,  $-CH_2-$ ); 2,43 (2H, т,  $J=1$ Гц,  $CH_2N$ ) і 2,66 ppm. (2H, т,  $J=7$ Гц,  $CH_2CN$ ).

Одержання MRZ 2/705, а саме: гідрохлориду N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину

N-(3-Ціанопропіл)-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексиламін (1,2г, 5,1ммоль) в етанолі (120мл) і конц. HCl (4мл) гідрують над 10% Pd/C (250мг) при тиску 7 бар протягом 40 год. (через 24 години додають додаткову порцію каталізатора (260мг)). Каталізатор видаляють фільтрацією через шар целіту і розчинник упарюють. Залишок обробляють ацетонітрилом, тверді речовини відфільтровують і фільтрат упарюють. Неочищений продукт кристалізують з ефіру, одержуючи гідрохлорид N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину (0,67г, 49%) з т.пл. 156-158°C.

Спектр ПМР: ( $DMSO-D_6$ , TMS)  $\delta$ : 0,97 (6H, с, 3, 5- $CH_3$ ); 1,11 (6H, с, 3,5- $CH_3$ ); 0,8-1,4 (2H, циклогексан 4- $CH_2$ ); 1,41 (3H, с, 1- $CH_3$ ); 1,69 (4H, м, циклогексан 2,6- $CH_2$ ); 1,84 (4H, м, піролідин 3,4- $CH_2$ ); 3,20 (4H, м, піролідин 2,5- $CH_2$ ); 10,9ppm. (1H, ш.с,  $NH^+$ ).

Елементний аналіз:  $C_{15}H_{29}N_2HCl \cdot xO$ ,  $5H_2O$ ):

Виявлено (%) C 67,7; H 11,5; N 5,5

Розраховано (%) C 67,0; H 11,6; N 5,2

Додаткові 1-циклічні аміносполуки одержують таким же способом, використовуючи як початкову речовину вибраний алкіл-заміщений циклогексиламін, звичайно у вигляді кислотного адитиву солі, такої, як гідрохлорид, і вибраний  $\omega$ -бромалкілнітрил, такий, як 4-бромбутиронітрил, 3-бромпропіонітрил, 2-бромацетонітрил і 5-бромвалеронітрил, за попереднім способом одержання, спочатку одержуючи вибрану N- $\omega$ -ціаноалкіл-алкілциклогексиламінову сполуку, потім піддаючи N- $\omega$ -ціаноалкіл-алкілциклогексиламінову сполуку циклізації, з одержанням N-(алкілциклогексил)циклоамінової сполуки, а саме, піролідину, піперидину, або іншого циклоамінової сполуки, де атом азоту і  $R^8$  і  $R^9$  разом утворюють циклоаміновий фрагмент, причому  $R^8$  і  $R^9$  разом представляють ланцюг нижчого алкілену формули  $-(CH_2)_x-$ , де  $x$  означає число від 2 до 5 включно.

Таким чином, гідрохлорид N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піперидину, або інша кислотного адитивна сіль, а також численні інші нижчі алкіл-заміщені циклогексани, що мають 1-піролідинову, або 1-піперидинову групу, або іншу 1-циклоамінову групу, одержують, відповідно до даного винаходу, в залежності від вибраної як початкова речовина для реакції  $\omega$ -бромалкілнітриду і алкіл-заміщеного циклогексиламіну.

Отже, включений спосіб може бути відповідним чином описаний як стадія взаємодії відповідного 1-вільного аміноалкілциклогексану з омега-галогеналкілнітрилом і циклізації одержаної N-(омега-ціаноалкільної) сполуки з одержанням відповідної 1-циклічної аміноалкілциклогексанової сполуки. Переважно, галогеном є бром і вихідний амін переважно переважно у вигляді його кислотного адитиву солі, такої, як гідрохлорид. При використанні переважних вихідних речовин, як указано вище, легко одержують наступні сполуки:

N-(1,3,5-триметилциклогексил)піролідин або піперидин,

N-[1(транс),3(транс),5-триметилциклогексил]піролідин або піперидин,

N-[1(цис),3(цис),5-триметилциклогексил]піролідин або піперидин,

N-(1,3,3,5-тетраметилциклогексил)піролідин або піперидин,

N-(1,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідин або піперидин,

T-(1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексил)піролідин або піперидин,

N-(1,5,5-триметил-3,3-диетилциклогексил)піролідин або піперидин,

M-(1,5,5-триметил-цис-3-етилциклогексил)піролідин або піперидин,

N-[(1R,5S)цис-3-етил-1,5,5-триметилциклогексил]піролідин або піперидин,

N-(1,5,5-триметил-транс-3-етилциклогексил)піролідин або піперидин,

N-[(1R,5S)транс-3-етил-1,5,5-триметилциклогексил]піролідин або піперидин,

N-(1-етил-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)піролідин або піперидин,

N-(1-пропіл-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)піролідин або піперидин, а також фармацевтично прийнятні кислотного адитивні солі будь-якої з перерахованих вище сполук.

Таким чином,  $R^1-R^7$  можуть означати, наприклад, метил, етил, пропіл, або поєднання даних нижчих алкільних груп, і, як раніше визначено, щонайменше  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  переважно являють собою одну з вказаних груп і, крім того, у найбільш переважних сполук  $R^1-R^5$  означають метил.

Альтернативний спосіб

Такі ж сполуки можуть бути одержані внаслідок взаємодії відповідного 1-вільного аміно-алкілциклогексану і вибраного альфа, омега-дигалогеналкільної сполуки, наприклад, 1,3-дибромпропану, 1,4-дибромбутану або 1,5-дибромпентану, у відповідності з наступним типовим прикладом:

Гідрохлорид N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину

Гідрохлорид 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексиламіну (12г, 58,3ммоль), карбонат калію (48,4г, 350ммоль) 1,4-дибромбутан (7,32мл, 61,3ммоль) нагрівають із зворотним холодильником в ацетонітрилі (250мл) протягом 60 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрують і осад промивають діетиловим ефіром (600мл). Фільтрат концентрують у вакуумі на роторному випарнику і залишок піддають фракційній

перегонці при зниженому тиску (11мм/Нг), Збирають фракцію при 129°C з одержанням безбарвного масла (8,95г). Його розчиняють в діетиловому ефірі (120мл) і додають 2,7М розчин HCl в діетиловому ефірі (30мл). Одержаний осад відфільтровують, промивають діетиловим ефіром (3x30мл) і сушать у вакуумі над NaOH, одержуючи гідрат гідрохлориду N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину (12,9г, 68%) з т.пл. 158°C.

Спектр ПНР: (DMSO-D<sub>6</sub>, TMS) d: 0,97 ( 6H, с, 3,5-CH<sub>3</sub>); 1,11 (6H, с, 3,5-CH<sub>3</sub>); 0,8-1,4 (2H, циклогексан 4-CH<sub>2</sub>); 1,41 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 1,69 (4H, м, циклогексан 2,6-CH<sub>2</sub>); 1,84 (4H, м, піролідин 3,4-CH<sub>2</sub>); 3,20 (4H, м, піролідин 2,5-CH<sub>2</sub>); 10,9 ррт. (Ш, ш.с, NH<sup>+</sup>).

Елементний аналіз: C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NxHClxH<sub>2</sub>O): Виявлено (%) С 65,0; Н 11,7; N 5,0; Розраховано (%) С 64,8; Н 11,6; N 5,0

#### РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЛОПЧНИХ ТЕСТІВ

А. Нижченаведені таблиці 1 і 2 представляють результати фармакологічного тестування сполуки MRZ 2/705 даного винаходу. Таблиці демонструють наступне:

ТАБЛИЦЯ 1

MRZ 2/	MES ED <sub>50</sub> мг/кг	TI Tract	TI Rot	Min.l.ct-hality
705	9,55 (4,3-21,1)	3,9	5,4	>50

Таблиця 1

Вплив MRZ 2/705 на судоми, викликані максимальним електрошоком (MES). Значення ED<sub>50</sub> приведені в мг/кг (межі 95% довірчого інтервалу приведені в круглих дужках). Терапевтичний індекс (TI) також розраховують як ED<sub>50</sub> для інгібування погіршення тракційного рефлексу (Tract), або невдач при ротародному тесті, ділений на ED<sub>50</sub> для MES-індукованих, викликаних епілептичним припадком судом.

ТАБЛИЦЯ 2

MRZ	МК-801 Кі (мкМ)	SEM	Петч-кламп IC <sub>50</sub> (мкМ)	SEM	Glut Tox IC <sub>50</sub> (мкМ)	SEM
705	7,14	1,7	25,40	4Д	12,42	1,19

Таблиця 2

Вплив MRZ 2/705 на скріплення [H<sup>3</sup>]-(+)-МК-801, NMDA-індуковані струми в петч-кламп експериментах і глутаматну токсичність в культурах кортикальних нейронів. Значення Кі скріплення являють собою значення ±SEM від 3-5 експериментів і визначаються відповідно до формули Ченг-Пруссофа (Cheng-Prusoff) з Kd для МК-80, яка дорівнює 4,6нМ. IC<sub>50</sub> (±SEM) в петч-кламп експериментах і експериментах за глутаматною токсичністю визначають виходячи з даних, одержаних щонайменше від 3 концентрацій, що викликають від 15 до 85% інгібування, і при концентрації, що складає щонайменше 5клітин/ямку.

В. Протисудорожна активність MRZ 2/705 на моделях, що збуджуються через мигдалевидне тіло

Вступ

Речовину MRZ 2/705 тестують на щурячій, що збуджується через мигдалевидне тіло, моделі. У даній моделі тварин з хронічними імплантатами із збудливими і реєструючими електродами в мигдалевидному тілі приводять в стан, більш чутливий до епілептичних припадків, шляхом повторювального, спочатку субсудорожного, електричного збудження (Goddard et al. 1969, Sato et al., 1990). Тварина, у якій розвинулося збільшення чутливості, що характеризується великими моторними епілептичними припадками, називають повністю збудженим. Для процедур скринінгу речовин автори визначають індивідуальний поріг струму, який викликає розряд післядії в області збудження.

Матеріали і методи

Тварини

Одержують самиць пацюків Wistar масою 200-220 г (Harlan Windelmann Versuchstierzucht, Borchon, Germany) і потім тримають їх при контрольованих умовах навколишнього середовища (24-25°C, вологість 50-60%, 12-годинний цикл світло/темрява)з вільним доступом до стандартної лабораторної їжі (стандартна дієта Altromin 1324) і водопровідної води. Всі експерименти проводять в один і той час дня вранці для мінімізації можливих ефектів добового відхилення. У процесі експериментів тварини мають масу тіла від 265 до 414 г. Даних тварин заздалегідь збуджують і використовують для тестування інших сполук. Період між попередніми і поточними дослідженнями є досить довгим (щонайменше один місяць) для того, щоб було досить часу для повного відмиття від препарату, що тестується раніше.

Імплантація електроду

Для імплантації електродів збудження пацюків анестезують хлоральгідратом (360мг/кг, і/п (інтраперітонеально)), оголюють поверхню черепа і біполярний електрод імплантують в праву напівсферу, направляючи його в базолатеральну частину мигдалевидного тіла, з використанням наступних стеротаксичних (stereotaxic) координат відповідно до атласу Паксимоса і Ватсона (Paxinos and Watson) (1986): 2,2мм в каудальному напрямі, 4,8мм в латеральному напрямі, 8,5мм у вентральному напрямі (всі значення приведені по відношенню до тімені). Електроди, що складаються з двох переплетених, покритих тефлоном дротиків з неіржавіючої сталі (діаметром 250мкм), розділені на 0,5мм в області кінчика. Гвинт, який служить заземляючим електродом, розташовують над лівою тім'яною частиною кори головного мозку. Біполярний і заземляючий електроди пов'язані з штекерами, електродний вузол і фундаментний болт закріплюють разом

зубним карильним цементом, нанесеним на оголену поверхню черепа. Після хірургічного втручання пацюків 1 тиждень обробляють антибіотиками для запобігання інфекції. Процедура збудження і експерименти на повністю збуджених тваринах

Після післяопераційного періоду відновлення, що складається з двох тижнів, мигдалевидне тіло піддають збудженню постійним струмом (500мкА, 1мсек., однофазні прямокутні імпульси, 50Гц в 1с один раз на день (п'ять разів на тиждень) до одержання щонайменше 10 послідовних з повним збудженням епілептичних припадків, визначених відповідно до 5 стадій. Міру важкості епілептичного припаду визначають за Расиним (Racine) (1972): 1 нерухомість, очі закриті, сіпання вух, сіпання вібрис, хрюпіння, скорочення лицьових м'язів; 2 кивання голови, пов'язане з більш важкими скороченнями лицьових м'язів; 3 скорочення м'язів однієї з передніх кінцівок; 3.5 білатеральне скорочення м'язів без підйому на задні лапи; 4 білатеральне скорочення м'язів, що супроводжується підйомом на задні лапи; 4.5 великі клонічні припадки без підйому на задні лапи і падіння (наприклад, через безпосередню втрату рівноваги); 5 підйом на задні лапи і падіння, що супроводжується великими клонічними припадками. У даних повністю збуджених пацюках поріг розряду післядії (ADT) визначають шляхом введення ряду збуджень з інтервалами 1хв., ступінчасто, приблизно по 20%, збільшуючи струм, що застосовується раніше. Поріг розряду післядії визначають як найнижчу інтенсивність струму, що викликає розряд післядії, що триває щонайменше 5сек. Визначення порога розряду післядії повторюють два рази для підтвердження відтворюваності перед використанням тварин для тестування протисудорожних препаратів.

У всіх експериментах крім важкості припадків і порога розряду післядії реєструють тривалість припаду і тривалість розряду післядії. Тривалістю припаду 1 (SD1) є період часу лімбічних і/або моторних припадків. Активність лімбічних припадків, які іноді відбуваються після закінчення вторинно загальних припадків, не включають в тривалість припаду. Тривалістю припаду 2 (SD2) є період часу, що продовжується від моменту збудження до кінця після припадкової фази депресії.

Тривалість розряду післядії 1 (ADD1) визначають як період режиму пульсацій з високою амплітудою (щонайменше частота 1Гц і подвійна престаимуляційна амплітуда) в електроенцефалограмі (EEG) від електрода BLA, включаючи час збудження. Якщо перший період режиму пульсацій безпосередньо супроводжується режимом пульсацій з іншою амплітудою, то час, що пройшов від збудження до кінця режиму пульсацій з високою і низькою амплітудою, беруть як тривалість розряду післядії 2 (ADD2). Вторинні розряди післядії, які іноді відбуваються після періоду мовчання EEG, у всіх протоколах означають X.

Експерименти з тестування препаратів

Речовину MRZ 2/705 розчиняють в дистильованій воді і вводять і.п. Таким чином об'єм, що застосовується становить 3мл/кг маси тіла. Дозування, що Використовується в експериментах становить 5,10 і 20мг/кг.

Тваринам дають пристосуватися до лабораторних умов, потім вимірюють температуру тіла, і тварин вміщують у відкриті клітки для здійснення постійного спостереження. Через 15 і 30 хвилин після введення ліків або носія визначають зміни в поведінці і температуру тіла. Побічні ефекти визначають в процесі спостереження у відкритих клітках і у відкритій області. Крім того, пацюків піддають ротародному тесту (поліпропіленовий, покритий піною стрижень, діаметром 5 см, 80б./хв.). Вважають, що тварини не пройшли даний тест, якщо вони падали зі стрижня в кожній з трьох послідовних 1-хв. спроб.

Побічні ефекти визначають таким чином: атаксія: 0=відсутня, 1=легка атаксія в задніх кінцівках, 3=подальше збільшення атаксії і більш виражене волоочіння задніх кінцівок, 4=ясно помітна атаксія і втрата рівноваги в процесі пересування уперед, 5=яскраво виражена атаксія з частою втратою рівноваги, і 6=тривала втрата настановного рефлексу; седативний ефект: 0=відсутній, 1=злегка знижена здатність до пересування уперед, 2=знижена здатність до пересування з більш частими періодами відпочинку, і 4=відсутність здатності до пересування уперед, тварина сидить тихо із закритими очима; інші побічні ефекти: 0=відсутні, 1=сумнівні, 2=присутні і 3=інтенсивні.

Статистичні значення даних з припадків розраховують за міченим ранговим критерієм Уїлкоксона (Wilcoxon) для пар повторів.

Результати

Речовина MRZ 2/705 надає дозо-залежний протисудорожний ефект на пацюків, що збуджуються через мигдалевидне тіло.

При використанні різних доз автори винаходу виявили, що значення порога розряду післядії в середньому перевищує контрольний поріг на 36% (5мг/кг), 50% (10мг/кг) і 95% (20мг/кг). Дане збільшення є значним при дозах 10 і 20мг/кг (фіг.3). Крім збільшення порога розряду післядії, найвища доза (20мг/кг), що тестується, значно зменшує важкість припадків, тривалість моторних припадків і тривалість розряду післядії. Більш низькі дози не надають впливу на параметри припадків, або впливають на них тільки слабким чином.

Автори виявили, що для всіх трьох доз характерні мінорні симптоми седативного ефекту. Дози 10 і 20мг/кг викликають легку атаксію, але невдач при проходженні ротародного тесту не спостерігається.

Висновки

У даних дослідженнях речовина MRZ 2/705 сильно збільшує поріг розряду післядії у повністю збуджених пацюків. Крім того, при більш високих дозах речовина, що тестується, значно зменшує тривалість припаду, тривалість розряду післядії і важкість припаду, що реєструються при ADT струмі. Дані результати кажуть про те, що MRZ 2/705 володіє могутнім протисудорожним ефектом з інгібуванням ініціації припаду, а також розширення припаду.

Відносно можливості прогнозування за збуджуваною моделлю ефективності лікарського засобу проти припаду епілептичного автоматизму у людей (Sato et al., 1990; Loscher and Schmidt, 1994), дані, одержані авторами даного винаходу, дозволяють передбачити протисудорожну активність MRZ 2/705 при скроневій епілепсії. Крім того, дана речовина не викликає сильних поведінкових побічних ефектів при дозах, що тестуються, і, отже, має сприятливий профіль відносно побічних ефектів.

На фігурі 3 приведені дані із збудження при різних дозах речовини, що тестується, MRZ 2/705. Дані приведені як значення  $\pm$ SEM. На окремих графіках приведені результати з порогу розряду післядії (ADT),

важкості припадку (SS), тривалості припадку (SD) і тривалості розряду післядії (ADD).

На фігурах:

На Фіг.1А і Фіг.1В показані значення, одержані для ефектів застосування MRZ 2/705, приведених в таблицях 1 і 2.

На Фіг.2 показана залежність значень, одержаних для різних близькоспоріднених, але нециклічних, аміносполук і MRZ 2/705, а також контрольних зразків, при тестуванні специфічного скріплення [<sup>3</sup>H]-МК-801, від концентрації.

На Фіг.3 приведені дані із збудження при різних дозах речовини, що тестується, MRZ 2/705.

Отже, сполуки даного винаходу знаходять застосування при лікуванні порушень в організмі живої тварини, особливо, людини, як у разі наявності, так і відсутності NMDA-активності, крім їх видатної протисудорожної і протиепілептичної активності, особливо, як показано на моделі, що "збуджується".

Спосіб лікування організму живої тварини сполукою даного винаходу для полегшення вибраного захворювання, особливо, судом або епілептичних припадків, являє собою будь-який в нормі прийнятний фармацевтичний шлях, із застосуванням вибраної дози, яка є ефективною для полегшення конкретного захворювання, що підлягає лікуванню.

Застосування сполук даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування живої тварини з метою полегшення вибраного захворювання, особливо, судом або епілептичних припадків, здійснюють звичайним способом, що включає стадію змішування ефективної кількості сполуки даного винаходу з фармацевтично прийнятним розріджувачем, наповнювачем або носієм, спосіб лікування, фармацевтичні композиції, а також застосування сполуки даного винаходу у виробництві лікарського засобу, знаходяться відповідно до розкриття попередньої публікації авторів даного винаходу WO 99/01416 для споріднених 1-нециклічних аміносполук і типових кислотно-адитивних солей, спосіб їх одержання подібним чином розкритий в раніше опублікованій заявці авторів даного винаходу для відповідних 1-нециклічних аміноалкілциклогексанових сполук.

Типові фармацевтичні композиції, одержані шляхом змішування активного інгредієнта з відповідним фармацевтично прийнятним наповнювачем, розріджувачем або носієм, включають таблетки, капсули, розчини для ін'єкції, рідкі композиції для перорального застосування, аерозольні композиції, TDS композиції і композиції з наночастинок, так, щоб одержувати лікарські засоби для перорального, ін'єкційного або дермального застосування, і також знаходяться відповідно до прикладів фармацевтичних композицій, приведених в опублікованій заявці авторів даного винаходу WO 99/01416 для відповідних 1-нециклічних аміноалкілциклогексанів.

Отже, типову фармацевтичну композицію одержують шляхом змішування наступних інгредієнтів з одержанням готової форми у вигляді таблетки, що включає 1-циклічний аміноциклогексан як активний інгредієнт згідно з даним винаходом.

Готова форма у вигляді таблетки

Відповідною композицією для таблетки, що містить 10 міліграм активного інгредієнта, є наступна:

	Мг
Активний інгредієнт	10
Лактоза	63
Мікрокристалічна целюлоза	21
Тальк	4
Стеарат магнію	1
Колоїдний діоксид кремнію	1

Потрібно розуміти, що даний винахід не обмежений точними деталями процесів, або конкретними композиціями, способами, процедурами або втіленнями, показаними і описаними, оскільки очевидність модифікацій і еквівалентів зрозуміла фахівцям в даній області, і винахід таким чином обмежується тільки повним обсягом формули винаходу.

Посилання

Goddard, G.V., D.C. McIntyre, and C.K. Leech, 1969, "A permanent change in brain function resulting from daily stimulation", Exp. Neurol. 25:295-330.

Loscher, W. and D. Schmidt, 1994, "Strategies in antiepileptic drug development: Is rational drug design superior to random screening and structural variation?", Epilepsy Res. 17:95-134.

Racine, R.J., 1972, "Modification of seizure activity by electrical stimulation", II. Motor seizure Electroencephalograph. Clin. Neurophys. 32:295-299.

Sato, M., R.J. Racine, and D.C. McIntyre, 1990, "Kindling: Basic mechanisms and clinical validity", Electroencephalograph. Clin. Neurophys. 76:459-472.

Також дивись: Ebert and Loscher, "Pathophysiology of the Kindling phenomenon: Implications for the development of new antiepileptic drugs", Neuroforum 3/99, p.76.

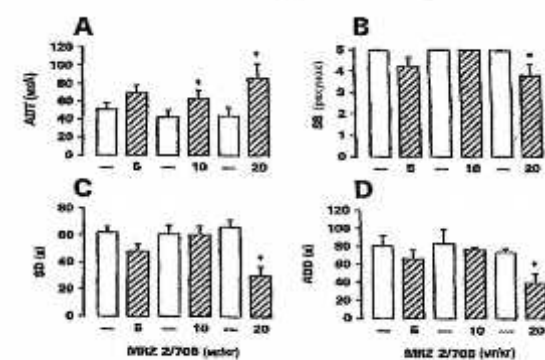
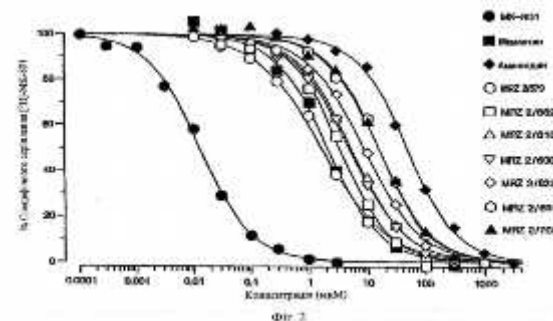
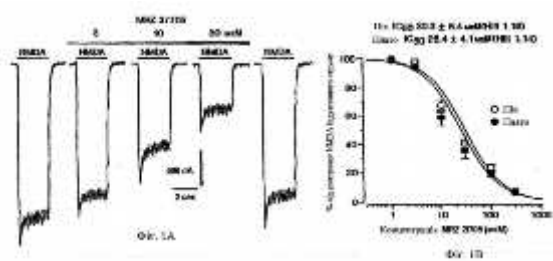


Fig. 3