

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090566** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.14

(22) Дата подачи заявки
2017.09.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) ЛИПИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НЕЧЕТНОЕ КОЛИЧЕСТВО АТОМОВ УГЛЕРОДА, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ИЛИ ПИТАТЕЛЬНОЙ ДОБАВКИ

(86) РСТ/EP2017/072849

(87) WO 2019/052629 2019.03.21

(71) Заявитель:
САНРЕДЖЕН ХЭЛСКЭР АГ (СН)

(72) Изобретатель:
Дун Юйхун (СН), Чан Чуньсюн, Линь Шэнтан (ТW)

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В заявке описано применение липидов, включающих жирные кислоты, содержащие нечетное количество атомов углерода, в качестве лекарственных средств или питательной добавки. В частности, такие липиды применяют для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, дегенеративных заболеваний зрительного нерва и сетчатки, демиелинизирующих заболеваний, нейромышечных нарушений и мышечной дистрофии, удара, повреждения головного мозга или спинномозгового нерва, связанных с амилоидом заболеваний, а также для человека и/или животных в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для замедления старения или увеличения продолжительности жизни и улучшения функции головного мозга.

A1

202090566

202090566

A1

ЛИПИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НЕЧЕТНОЕ КОЛИЧЕСТВО АТОМОВ УГЛЕРОДА,
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ
ИЛИ ПИТАТЕЛЬНОЙ ДОБАВКИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к липидам и к их применению в качестве фармацевтической композиции или питательной добавки. В частности, настоящее изобретение относится к новому применению липидов, включающих жирные кислоты, содержащие нечетное количество атомов углерода, предпочтительно трипентадеканоина, которые обладают существенным нейропротективным, антиапоптозным, нейровосстанавливающим и способствующим разрастанию аксонов воздействием, которые применимы в качестве лекарственных средств или питательной добавки, предназначенной для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, дегенеративных заболеваний зрительного нерва и сетчатки, демиелинизирующих заболеваний, нейромышечных нарушений и мышечной дистрофии, удара, повреждения головного мозга или спинномозгового нерва, связанных с амилоидом заболеваний, а также для человека в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для замедления старения или увеличения продолжительности жизни и улучшения функции головного мозга.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сотни миллионов людей во всем мире страдают неврологическими нарушениями. Неврологические нарушения включают заболевания центральной и периферической нервной системы. Другими словами, они включают заболевания головного мозга, спинного мозга, черепных нервов, периферических нервов, нервных корешков, вегетативной нервной системы, нервно-мышечного синапса и мышц.

Настоящее изобретение относится к лечению разных неврологических заболеваний и связанных с ними хронических заболеваний, как это подробно описано ниже:

А. Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративное заболевание является родовым термином для заболевания, при котором происходит прогрессирующая утрата структуры или функции нейронов, включая гибель нейронов. Повреждение и гибель нейронов приводит к постепенному ухудшению функций, регулируемых пораженной частью нервной системы. Выбранная группа нейродегенеративных нарушений включает болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона (БГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), слабоумие, слабоумие с тельцами Леви (СТ), лобно-височное слабоумие (ЛВС), болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ) и атрофию головного мозга.

Большинство нейродегенеративных заболеваний также классифицируют, как протеинопатии, поскольку они связаны с происходящей во время процесса старения агрегацией неправильно уложенных белков. Неправильная укладка белков и агрегация является основным гистопатологическим признаком нейродегенеративных заболеваний. В настоящее время для всех нейродегенеративных заболеваний при патологогистологических исследованиях основное внимание уделяют небольшим агрегатам белков, называемых олигомерами. Эти агрегаты могут являться токсичными частицами β -амилоида, α -синуклеина, прионов и т. п.. Отложения β -амилоида являются основным компонентом старческих бляшек при болезни Альцгеймера и они сильно вовлечены в патогенез БА; тау-белок является основным компонентом нейрофибриллярных пучков, вовлеченных в патогенез БА; α -синуклеин может агрегировать с образованием нерастворимых фибрилл при патологических состояниях, характеризующихся образованием телец Леви, таких как болезнь Паркинсона, слабоумие с тельцами Леви и мультисистемная атрофия, и он сильно вовлечен в патогенез БП и СТЛ; наличие приона является основным компонентом прионных заболеваний и трансмиссивных губчатых энцефалопатий, и сильно связано с губкообразной энцефалопатией (болезнь Крейтцфельда-Якоба).

Апоптоз или программированная гибель клетки играет важную роль и при физиологических, и при патологических состояниях. Поступает все больше данных, свидетельствующих о повышенной скорости апоптической гибели клеток при ряде острых и хронических неврологических заболеваний, включая

нейродегенеративное заболевание. Апоптоз характеризуется сжатием нейронов, конденсацией хроматина и фрагментацией ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), тогда как некротическая гибель клетки связана с эндоплазматическим и митохондриальным набуханием с последующим растворением клеточной мембраны. Получены доказательства фрагментации ДНК для некоторых дегенеративных неврологических нарушений, включая БА, БГ и БАС.

Не существует эффективного средства для лечения, направленного на причины вызывающие нейродегенеративные заболевания.

Слабоумие определено, как приобретенное ухудшение познавательной способности, при этом наиболее распространенным симптомом является потеря памяти. По оценкам во всем мире слабоумием страдают 35,6 миллиона людей, 60-70% всех пациентов страдают БА, являющейся наиболее распространенной причиной слабоумия (ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) Online Q&A, February 2014). Наиболее существенным фактором риска развития слабоумия является увеличение возраста. БА характеризуется утратой нейронов и синапсов в коре головного мозга и определенных подкорковых областях. Эта утрата приводит к обширной атрофии пораженных областей, включая дегенерацию в височной доле и теменной доле и частях лобной коры и поясной коры. Поступает все больше данных, свидетельствующих о том, что растворимые амилоидные частицы, называемые олигомерами, могут вызывать нарушение клеточных функций и они являются ранними токсичными молекулами при БА. Существуют нейритические бляшки, содержащие β -амилоид ($A\beta$). $A\beta$ представляет собой белок, состоящий из 39-42 аминокислот, который образуется при расщеплении более крупного трансмембранного белка, амилоидного предшественника белка (АПБ), если АПБ расщепляется секретазой. Кроме того, ни одна из существующих молекул не может эффективно воздействовать на патофизиологические процессы, лежащие в основе заболевания и являющиеся причиной заболевания.

Болезнь Паркинсона представляет собой дегенеративное нарушение центральной нервной системы. Она обусловлена гибелью вырабатывающих допамин клеток в черной субстанции, области среднего мозга; причина гибели клеток неизвестна. Болезнь Паркинсона является вторым наиболее распространенным нейродегенеративным нарушением и проявляется в виде

брадикинезии, ригидности, тремора покоя и постуральной нестабильности. БП поражает примерно 7 миллионов людей во всем мире и 1 миллион людей в Соединенных Штатах Америки. Количество новых случаев БП в год составляет от 8 до 18 на 100000 человек в год. В течение более 30 лет леводопа являлась наиболее широко используемым средством лечения, однако она обладала ограниченной эффективностью. Исследования нейропротективного воздействия являются первоочередной задачей исследования БП.

Болезнь Гентингтона (БГ) вызывает астроглиоз и утрату промежуточных нейронов спинного мозга. Поражаются области головного мозга в зависимости от их структуры и типа нейронов, которые они содержат, при постоянной утере клеток они уменьшаются в размерах. Пораженные области в основном находятся в полосатом теле, а также в лобной и височной долях коры головного мозга. Находящийся в полосатом теле гипоталамический центр посылает управляющие сигналы бледному шару, который инициирует и модулирует движения. Таким образом, более слабые сигналы, исходящие от гипоталамического центра, приводят к уменьшению инициации и модулирования движений, что приводит к движениям, характерным для нарушения. Не существует средства для лечения БГ.

Боковой амиотрофический склероз (БАС), иногда называемый болезнью Лу Герига, представляет собой быстро прогрессирующее, устойчивое смертельное неврологическое заболевание, которое поражает нервные клетки (нейроны), ответственные за контроль произвольных мышц. Заболевание относится к группе нарушений, известных как заболевания двигательных нейронов, которые характеризуются постепенной дегенерацией и гибелью двигательных нейронов. При ведении БАС предпринимаются попытки облегчить симптомы и увеличить продолжительность жизни. Установлено, что рилузол приводит к умеренному улучшению выживания на несколько месяцев. Основным патологическим признаком БАС является аномальное накопление белковых включений, содержащих белок TDP-43, FUS или SOD1. Результаты проводимых *in vitro* и с использованием линии клеток экспериментов показывают, что SOD1, TDP-43 и FUS образуют нерастворимые фибриллярные агрегаты. Примечательно, что эти агрегаты белков могут действовать, как затравки для запуска агрегации нативных аналогов. Большое количество данных

свидетельствует о том, что характеристики большинства связанных с БАС белков подобны характеристикам приона и описаны возможные стратегии лечения БАС, основанные на прионоподобном механизме (Grad, Leslie I.; et al. *Neurobiology of Disease*. 2015;77: 257-265).

5 В. Дегенеративные заболевания сетчатки и зрительного нерва

В-1. Дегенеративные заболевания зрительного нерва

Атрофия зрительного нерва представляет собой патологическое состояние, при котором происходит поражение зрительного нерва, который передает импульсы от глаза к головному мозгу. Атрофия зрительного нерва возникает в результате повреждения зрительного нерва вследствие различных патологий. Патологическое состояние может вызвать затруднения со зрением, включая слепоту, глаукому, инсульт зрительного нерва, известный как передняя ишемическая невропатия зрительного нерва; опухоль, которая давит на зрительный нерв; неврит зрительного нерва, воспаление зрительного нерва, вызванное рассеянным склерозом; наследственное нарушение, известное как наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ).

Неврит зрительного нерва (НЗН) представляет собой воспаление зрительного нерва, которое может вызвать частичную или полную потерю зрения. Зрительный нерв содержит аксоны, которые выходят из сетчатки глаза и передают визуальную информацию в первичные зрительные ядра, большая часть которых передает ее в затылочную кору головного мозга для обработки с образованием зрительного образа. Воспаление зрительного нерва вызывает потерю зрения обычно вследствие опухания и разрушения миелиновой оболочки, покрывающей зрительный нерв. В разрушении нерва также может играть роль прямое разрушение аксонов.

Доминантная оптическая атрофия (ДОА) представляет собой нейроофтальмологическое патологическое состояние, характеризующееся двухсторонней дегенерацией зрительных нервов, вызывающее постепенную потерю зрения, обычно начинающееся в первые десять лет жизни. Заболевание поражает в основном ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) и их аксоны, образующие зрительный нерв, которые передают визуальную информацию от зрительных рецепторов к латеральному коленчатому телу в головном мозге.

Распространенность заболевания является разной, от 1/10000 до 1/30000 в разных странах мира.

В-2. Дегенеративные заболевания сетчатки

Дегенерация желтого пятна, также известная, как возрастная дегенерация желтого пятна (ДЖП или ВДЖП), представляет собой патологическое состояние, которое может вызвать затуманивание или потерю зрения в центре поля зрения. Оно является одной из наиболее распространенных причин необратимой слепоты, поражающей около 50 миллионов индивидуумов во всем мире. Дегенеративные процессы в стареющих сетчатке и головном мозге обладают исключительным сходством и предоставляют возможность выявления новых мишеней, а также патогенеза. Амилоид-бета, который накапливается в головном мозге при болезни Альцгеймера, является одним из белков, который накапливается при ДЖП, это является одной из причин, по которой ДЖП иногда называют "болезнью Альцгеймера глаза" или "болезнью Альцгеймера сетчатки". В настоящее время для большинства страдающих ДЖП пациентов не существует эффективного лечения.

Глаукома, основная причина слепоты во всем мире, обычно связана с повышенным внутриглазным давлением (ВГД). Точный механизм, по которому ВГД может привести к необратимому разрушению ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), еще не ясен. Основной стадией, приводящей к необратимой потере зрения при глаукоме, является апоптоз ГКС. Сообщали, что Аβ вовлечен в развитие апоптоза ГКС при глаукоме, на что указывает усиленное экспрессирование Аβ в ГКС в модели глаукомы и уменьшенные концентрации Аβ в стекловидном теле (соответствует отложению Аβ в сетчатке) страдающих глаукомой пациентов. С помощью исследований с использованием модели глаукомы на животных предоставлено убедительное доказательство того, что Аβ вовлечен в вызванный глаукомой апоптоз ГКС и показано, что использование средств, направленных на многие фазы пути Аβ, повышает вероятность нейропротективного воздействия при лечении глаукомы (Guo L, et al. Targeting amyloid-β in glaucoma treatment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104 (33): 13444-13449).

Пигментная дегенерация сетчатки (ПДС) представляет собой наследственное, дегенеративное заболевание глаз, вызывающее тяжелое

нарушение зрения вследствие прогрессирующей дегенерации палочковидных зрительных клеток. После прогрессирующей дегенерации палочковидных клеток возникают нарушения в прилегающем пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) и дегенерация колбочковидных зрительных клеток. На начальных стадиях ПДС

5 пациенты сначала замечают ухудшение периферического зрения и зрения при тусклом свете вследствие уменьшения содержания врожденных фоторецепторов - палочек и в заключение наступает слепота. По оценкам в настоящее время заболеванием страдают 1,5 миллиона людей во всем мире, 1/4000. Не существует средства для излечения пигментной дегенерации сетчатки.

10 С. Демиелинизирующие неврологические нарушения

Группа демиелинизирующих неврологических нарушений включает аденолейкодистрофию, рассеянный склероз (РС), неврит зрительного нерва, острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ОВДП),

хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП),

15 синдром Гийена-Барре (СГБ), энцефалит, вызванный вирусом Зика, или связанный с ним, нейромиелит зрительного нерва (НЗН), острый рассеянный энцефаломиелит, острый некротический геморрагический энцефалит, концентрический склероз, диффузный склероз, метахроматическую лейкодистрофию, лейкодистрофию шарообразных клеток, губчатую

20 дегенерацию центральной нервной системы, синдром Перри, болезнь Александра, вызванную радиационным поражением лейкоэнцефалопатию, гипоксическую лейкоэнцефалопатию, перивентрикулярную лейкомаляцию, артериосклеротическую энцефалопатию коры головного мозга, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и синдром

25 центрального понтинного миелолиза.

С-1. Аденолейкодистрофия

Аденолейкодистрофия (также известная, как X-сцепленная аденолейкодистрофия, АД, X-АД, болезнь Зиммерлинга-Крейтцфельда или бронзовая болезнь Шильдера) представляет собой заболевание, связанное с X-

30 хромосомой. Оно возникает в результате накопления жирной кислоты, вызванного неправильной работой соответствующих ферментов, которое затем вызывает разрушение миелиновых оболочек нервов, что приводит к припадкам и гиперактивности. Другие симптомы включают затруднения с речью, слухом и

пониманием словесных инструкций. АДЯ является наиболее распространенным пероксисомальным врожденным дефектом метаболизма при частоте заболевания, составляющей от 1:18000 до 1:50000.

Первоначальные попытки лечения АДЯ с помощью диетотерапии включали
5 ограничение потребления жирных кислот, обладающих очень длинной цепью (ЖКОДЦ), однако это не влияло на концентрацию ЖКОДЦ в плазме и других тканях организма. Родители Лоренцо Одоне, мальчика, страдающего АДЯ, были инициаторами попыток разработать диетотерапевтическое лечение для замедления прогрессирования заболевания. Они разработали смесь
10 ненасыщенных жирных кислот (глицеринтриолеата и глицерилтриэруката при соотношении 4:1), известную как масло Лоренцо, которая ингибирует удлинение насыщенных жирных кислот в организме. Установлено, что пополнение пищевого рациона с помощью масла Лоренцо нормализует концентрации ЖКОДЦ в организме, хотя его эффективность для лечения проявления этого
15 заболевания в головном мозге все еще спорна и не доказана. Исследования, проведенные с использованием масла Лоренцо, показали, что оно не останавливает нейродеградацию у пациентов с симптомами заболевания и не улучшает функцию надпочечников.

С-2. Рассеянный склероз

20 По оценкам общее количество людей во всем мире, у которых диагностирован рассеянный склероз (РС), составляет примерно 1,3 миллиона. РС является изнурительным, приводящим к недееспособности неврологическим заболеванием, характеризующимся многоочаговым разрушением миелина в центральной нервной системе. Вследствие демиелинизации миелиновой
25 оболочки аксонов в белом веществе центральной нервной системы миелин повреждается или разрушается и скорость передачи нервных импульсов становится более низкой или передача совсем не происходит, это приводит к нарушению взаимодействия между головным мозгом и другими частями тела. Разрушение аксонов происходит в каждом заново образовавшемся пораженном
30 посредством РС участке и суммарная утрата аксонов является основной причиной прогрессирующей и необратимой неврологической недееспособности при РС. У пациентов, страдающих развитым парапарезом вследствие РС, утрачено 70% аксонов из латеральных корково-спинномозговых пирамидных

путей (например, моторного участка) и результаты длительных исследований с помощью МРВ (магнитно-резонансная визуализация) показывают, что в обнаруженных неактивных участках поражения наблюдается прогрессирующая утрата аксонов с течением времени.

5 С-3. Другие демиелинизирующие заболевания

Другие демиелинизирующие заболевания включают острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ОВДП), хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП), синдром Гийена-Барре (СГБ), энцефалит, вызванный вирусом Зика, или связанный с ним, 10 нейромиеелит зрительного нерва (НЗН), острый рассеянный энцефаломиелит, острый некротический геморрагический энцефалит, концентрический склероз, диффузный склероз, метахроматическую лейкодистрофию, лейкодистрофию шарообразных клеток, губчатую дегенерацию центральной нервной системы, синдром Перри, болезнь Александра, вызванную радиационным поражением 15 лейкоэнцефалопатию, гипоксическую лейкоэнцефалопатию, перивентрикулярную лейкомаляцию, артериосклеротическую энцефалопатию коры головного мозга, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и синдром центрального понтинного миелолиза.

Д. Нейромышечные нарушения и мышечная дистрофия

20 Нейромышечные заболевания включают многие заболевания, нарушения или патологические состояния, которые прямо или косвенно приводят к ухудшению функции мышц, являющиеся патологией нервов, мышц или нервно-мышечного синапса. Спинальные мышечные атрофии являются нарушениями нижних мотонейронов, тогда как боковой амиотрофический склероз является 25 патологическим состоянием смешанных верхних и нижних мотонейронов. Злокачественная миастения и синдром Ламберта-Итона являются примерами нарушений нервно-мышечного синапса. Не существует средства для излечения этих нейромышечных нарушений. Существующие в настоящее время способы лечения предусматривают в основном симптоматическое лечение 30 и обладают умеренной эффективностью.

Мышечная дистрофия (МД) представляет собой группу мышечных заболеваний, которые приводят к увеличивающемуся ослаблению и разрушению скелетных мышц с течением времени. Нарушения различаются по

первоначально пораженным мышцам, степени ослабленности, скорости ухудшения и началу появления симптомов. Самым распространенным типом является мышечная дистрофия Дюшенна (МДД), которая обычно поражает особей мужского пола в возрасте примерно от 4 лет. Другие типы заболевания

5 включают мышечную дистрофию Беккера, плече-лопаточно-лицевую миопатию и миотоническую дистрофию. Многие люди в конечном счете становятся неспособными ходить. Некоторые типы также связаны с проблемами в других органах. Болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ), названная в честь трех врачей, которые впервые ее идентифицировали, является одной из самых

10 распространенных наследственных нарушений нервной системы. По оценкам ШМТ поражает 1 из 2500 людей в Соединенных Штатах Америки и 2,6 миллиона людей во всем мире, хотя эксперты полагают, что это количество может быть существенно более значительным.

В настоящее время не существует средства для излечения мышечной

15 дистрофии.

Е. Удар, повреждение головного мозга или повреждение спинномозгового нерва, нарушения черепного нерва или припадки

Удар или инсульт определен, как острое фокальное или глобальное неврологическое расстройство, вызванное гибелью нейронных клеток, связанной

20 с ишемией головного мозга. Причиной гибели нейронов является отсутствие кислорода и глюкозы, утрата АТФ (аденозинтрифосфат), эксайтотоксичность глутамата, окислительный стресс и т. п. Нейропротективное лечение является все в большей степени признанной стратегией, которая помогает клиницистам уменьшить показатели смертности от удара и улучшить качество жизни

25 оставшихся в живых.

Повреждением головного мозга является любое повреждение, происходящее в головном мозге. Повреждения головного мозга можно классифицировать несколькими путями. Для классификации процессов повреждения, которые происходят при повреждении головного мозга,

30 используют разделение на первичное и вторичное повреждение мозга, тогда как для классификации степени или расположения повреждения в головном мозге используют разделение на фокальное и диффузное повреждение головного мозга. Вследствие природы головного мозга, являющегося основным

источником контроля над организмом, повреждения головного мозга приводят к серьезным и разным последствиям. Пациенты обычно испытывают затруднения с памятью. В зависимости от расположения и тяжести повреждения ими могут являться затруднения с долговременной или кратковременной памятью. Память может улучшиться после реабилитации, однако в некоторых случаях повреждение может быть необратимым.

Повреждение спинного мозга (ПСМ) означает повреждение, нанесенное спинному мозгу, которое вызывает изменения его функции, временные или постоянные. Эти изменения приводят к утрате функции мышц, чувствительности или вегетативных функций частей тела, расположенных ниже положения повреждения, которые управляются спинным мозгом.

Заболевание черепного нерва представляет собой нарушенную функцию любого из 12 черепных нервов, которые отходят непосредственно от головного мозга (включая ствол головного мозга), включая обонятельный нерв (I), зрительный нерв (II), глазодвигательный нерв (III), блоковый нерв (IV), тройничный нерв (V), отводящий нерв (VI), лицевой нерв (VII), преддверно-улитковый нерв (VIII), языкоглоточный нерв (IX), блуждающий нерв (X), добавочный нерв (XI) и подъязычный нерв (XII).

Не существует средства для излечения этих нарушений черепного нерва. Существующие в настоящее время способы лечения предусматривают в основном симптоматическое лечение и обладают умеренной эффективностью.

Эпилепсия представляет собой группу неврологических заболеваний, характеризующихся эпилептическими припадками. Примерно 1% людей во всем мире (65 миллионов) страдают эпилепсией и около 80% случаев наблюдаются в развивающихся странах. Во время припадков происходит аномальное, чрезмерное и одновременное возбуждение группы нейронов. Это приводит к возникновению волны деполяризации, известной как пароксизмальный деполяризующий сдвиг. Факторы, влияющие на нейроны, включающие синаптическую пластичность и изменение концентрации ионов, являются возможным патологическим механизмом. Существующие в настоящее время способы лечения предусматривают в основном симптоматическое лечение.

Г. Заболевания, связанные с амилоидными отложениями

Заболевания, связанные с амилоидными отложениями, выбраны из группы, включающей диабет, амилоидоз сердца, первичный амилоидоз, наследственный амилоидоз, старческий системный амилоидоз (ССА), вторичный амилоидоз и связанный с гемодиализом амилоидоз.

5 Амилоидоз представляет собой группу родственных заболеваний, при которых белок, называемый амилоидом, накапливается в одном или большем количестве органов, обычно в почках, сердце, центральной нервной системе (ЦНС) и/или печени, и препятствует работе органа, в конечном счете приводя к недостаточности органа. Первичный амилоидоз (ПА, амилоидоз легких цепей) 10 связан с нарушением клональных плазматических клеток и легких цепей иммуноглобулина, образованных аномальными плазматическими клетками. ПА также проявляется при амилоидозе, связанном с множественной миеломой.

Наследственный амилоидоз (НА) связан с генетическими нарушениями, которые могут являться наследственными. НА приводит к тому, что печень 15 вырабатывает аномальную форму белка, называемого транстиретином.

Вторичный амилоидоз (ВА) связан с воспалением и повышенным содержанием сывороточного амилоида А, вызванным воспалением.

Г. Замедление старения и увеличение продолжительности жизни

Максимальная продолжительность жизни людей (или максимальный 20 зарегистрированный возраст на момент смерти, или МЗВС) является максимальным количеством времени, которое один или большее количество представителей популяции прожил между рождением и смертью. В настоящее время не существует эффективных методик увеличения продолжительности жизни человека.

25 Н. Функции головного мозга

Основные функции головного мозга включают зрение, память, способность к обучению, воображение, способность к оценке, способность к чтению, восприятие, мышление и способность к творчеству, и т. п.. Разные люди могут обладать разными показателями умственного развития (IQ). Все еще существует 30 множество неисследованных областей касающихся того, как работает головной мозг и не полностью изучены функции головного мозга человека. В нейробиологии неисследованной областью является вопрос о том, как дополнительно развить функции головного мозга у людей.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задачей настоящего изобретения является разработка лекарственного средства, предназначенного для лечения и профилактики неврологических заболеваний у людей, а также у животных. Эти заболевания включают

5 нейродегенеративные заболевания, дегенеративные заболевания зрительного нерва или сетчатки, демиелинизирующие заболевания, нейромышечные нарушения и мышечную дистрофию, удар, повреждение головного мозга или спинномозгового нерва, нарушения черепного нерва или припадки, заболевания, связанные с амилоидными отложениями. Кроме того, задачей настоящего

10 изобретения является разработка функционального пищевого продукта или питательной добавки, предназначенной для людей и животных, например, для замедления старения, увеличения продолжительности жизни или улучшения функций головного мозга.

В основе настоящего изобретения лежат неожиданные факты,

15 свидетельствующие о том, что липиды, включающие жирные кислоты, содержащие нечетное количество атомов углерода, можно применять для лечения и/или предупреждения заболеваний и нарушений центральной нервной системы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

20 Фиг. 1 относится к примеру I-1 и на нем представлено нейропротективное воздействие трипентадеканоина (добавленного отдельно или за 48 ч до обработки с помощью АβО), основанное на жизнеспособности клеток, определенной с помощью анализа с использованием МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид).

25 Фиг. 2 относится к примеру I-1 и на нем представлено нейропротективное воздействие трипентадеканоина - полученные с помощью микроскопа изображения нейронов.

Фиг. 3 относится к примеру I-2 и на нем представлено способствующее разрастанию аксонов воздействие трипентадеканоина.

30 Фиг. 4 относится к примеру I-3 и на нем представлено нейропротективное, антиапоптозное и нейровосстанавливающее воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием первичных нейронов мышеч при его одновременном добавлении с АβО или через 3, 6 ч после обработки с помощью АβО.

Фиг. 5а-5в относятся к примеру I-4 и на них представлено нейропротективное, антиапоптозное и нейровосстанавливающее воздействие трипентадеканоина в индуцированных плюрипотентных клетках человека (ИППК) при его одновременном добавлении с АβО или через 3, 6 ч после обработки с помощью АβО.

Фиг. 6а-6и относятся к примеру I-5 и на них представлено нейропротективное, антиапоптозное и нейровосстанавливающее воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием обработанных несколькими токсинами первичных нейронов мышей при его добавлении через 3 ч после обработки токсином.

Фиг. 7 относится к примеру I-6 и на нем представлено нейропротективное воздействие разных жирных кислот, содержащих нечетное количество атомов углерода, в моделях с использованием обработанных с помощью АβО первичных нейронов мышей при их добавлении за 48 ч до обработки с помощью АβО;

Фиг. 8 относится к примеру I-7 и на нем представлено нейропротективное воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием обработанных камптотецином первичных нейронов мышей при его добавлении за 48 ч до обработки камптотецином;

Фиг. 9а-9г относятся к примеру I-8 и на них представлено воздействие трипентадеканоина на возрастную агрегацию белков в *Saccharomyces cerevisiae*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Общие определения

Термин "лечить" или "лечение" означает любое лечение, включая, но не ограничиваясь только ими, ослабление симптомов заболевания, нарушения или патологического состояния, временное или необратимое устранение причины заболевания, нарушения или патологического состояния; или замедление, ослабление или подавление текущего патологического процесса у индивидуума, не обнаруживающего симптомов заболевания.

Термин "предупреждение" и/или "профилактика" означает подавление начала патологического процесса, чтобы патологический процесс, который в конечном счете мог бы привести к развитию симптомов, никогда не развился (т.

е. предупреждение развития заболевания, нарушения или патологического состояния с помощью профилактики).

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое является эффективным для лечения и/или предупреждения конкретного нарушения или патологического состояния.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает нетоксичный растворитель, диспергирующее средство, инертный наполнитель или другой материал, использующийся для приготовления фармацевтической композиции, т. е. дозированной формы, которую можно вводить субъекту или пациенту.

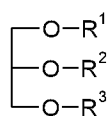
Термин "функциональный пищевой продукт" означает пищевой продукт, которому придана дополнительная функция (часто относящаяся к оздоровлению или предупреждению заболевания) путем добавления новых ингредиентов или обогащения существующих ингредиентов. Термин также можно использовать для сортов, специально выведенных, как пищевые растения, такие как синий или "золотой" картофель, обладающие повышенным содержанием антоцианина или каротиноида соответственно. Функциональные пищевые продукты могут быть "разработаны таким образом, что помимо того, что они обладают основными питательными характеристиками, они обеспечивают физиологические преимущества и/или уменьшение риска возникновения хронического заболевания, и они могут обладать внешним видом, сходным с обычной пищей и их можно потреблять в виде части обычного пищевого рациона " (US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, AgResearch Magazine. November 2014; US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. July 2010).

Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, которые сохраняют желательную биологическую активность исходного соединения и характеризуются минимальными нежелательными токсикологическими эффектами. Такие соли включают соли присоединения с неорганическими или органическими кислотами и/или основаниями в зависимости от наличия основных и/или кислотных групп в исходном соединении. Описание см., например, в публикациях "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

При использовании в настоящем изобретении термин "восстановление" означает возвращение или обновление имеющейся патологической структуры, состояния, патологического состояния или функции организма человека с обеспечением ранее существующей более молодой или лучшей структуры, состояния, патологического состояния или функционального статуса.

При использовании в настоящем изобретении термин "регенерация" означает повторный рост новых тканей для замены утерянных или поврежденных тканей или восстановления функций организма человека.

(1) В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

в которой R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4 обозначает

- $(\text{C}_8\text{-C}_{20})$ алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью ОН, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, F или Cl; или

- $(\text{C}_8\text{-C}_{20})$ алкенил, содержащий 1, 2 или 3 двойные связи;

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4 обозначает $(\text{C}_8\text{-C}_{20})$ алкил, содержащий четное количество атомов углерода;

или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения в качестве лекарственного средства для человека и/или животных.

(2) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему варианту осуществления (1), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4

обозначает

- $(\text{C}_8\text{-C}_{20})$ алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью ОН, F или Cl; или

- $(\text{C}_8\text{-C}_{20})$ алкенил, содержащий 1, 2 или 3 двойные связи;

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4

обозначает $(\text{C}_8\text{-C}_{20})$ алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

(3) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему варианту осуществления (1) или (2), в котором

R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает

- (C_8-C_{20}) алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью ОН, F или Cl;

5 при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

(4) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(3), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или -

10 $C(O)R^4$, где R^4 обозначает

- (C_8-C_{20}) алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью ОН или F; или

- (C_8-C_{20}) алкенил, содержащий 1, 2 или 3 двойные связи;

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает $-C(O)R^4$, где R^4

15 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

(5) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(4), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или - $C(O)R^4$, где R^4 обозначает

20 - (C_8-C_{20}) алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью ОН или F; или

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

(6) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(5), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или - $C(O)R^4$, где R^4 обозначает

- (C_8-C_{20}) алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью F; или

30 - (C_8-C_{20}) алкенил, содержащий 1, 2 или 3 двойные связи;

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

(7) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(6), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает

5 $-(C_8-C_{20})$ алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью F;

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

10 (8) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(7), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н и по меньшей мере один $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

15 (9) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(8), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

20 (10) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(9), в котором R^1 , R^2 и R^3 обозначают Н или $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает C_{12} -алкил, C_{14} -алкил, C_{16} -алкил, C_{18} -алкил или C_{20} -алкил, при этом не все R^1 , R^2 и R^3 одновременно обозначают Н.

25 (11) В одном воплощении варианта осуществления (10) один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает Н и другие обозначают $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает C_{12} -алкил, C_{14} -алкил, C_{16} -алкил, C_{18} -алкил или C_{20} -алкил.

(12) В одном воплощении варианта осуществления (10) два из R^1 , R^2 и R^3 обозначают Н и другой обозначает $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает C_{12} -алкил, C_{14} -алкил, C_{16} -алкил, C_{18} -алкил или C_{20} -алкил.

30 (13) В одном воплощении варианта осуществления (10) R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга обозначают $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает C_{12} -алкил, C_{14} -алкил, C_{16} -алкил, C_{18} -алкил или C_{20} -алкил. Следует понимать, что каждый из алкилов R^4 можно объединить с каждым из других алкилов. В частности, все R^1 , R^2 и R^3 могут представлять собой один и тот же $-C(O)R^4$. Предпочтительно, если

R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга или все вместе обозначают $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает C_{14} -алкил или C_{16} -алкил.

(14) В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в которой R^4 обозначает -
5 $C(O)C_{14}$ -алкил, т. е. к соединению формулы (I), в которой R^1 , R^2 и R^3 все обозначают $-C(O)C_{14}$ -алкил. Соединение, соответствующее этому варианту осуществления, является таким же, как трипентадеканоин, описанный ниже. Химическое название трипентадеканоина также известно, как 1,2,3-пропантриилтрипентадеканоат, 1,2,3-пропантриилтрипентадеканоат или 1,2,3-
10 трипентадеканоилглицерин.

(15) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в которой один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает H и другие обозначают $-C(O)C_{14}$ -алкил.

(16) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к
15 соединению формулы (I), в которой два из R^1 , R^2 и R^3 обозначают H и третий обозначает $-C(O)C_{14}$ -алкил.

(17) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к метаболитам или пролекарствам соединения, соответствующего вариантам осуществления (10)-(16), а именно, к карбоновым кислотам: $HO-C(O)C_{12}$ -алкил,
20 $HO-C(O)C_{14}$ -алкил, $HO-C(O)C_{16}$ -алкил, $HO-C(O)C_{18}$ -алкил и $HO-C(O)C_{20}$ -алкил. В частности, настоящее изобретение относится к метаболитам или пролекарствам соединения, соответствующего варианту осуществления (14), а именно к $HO-C(O)C_{14}$ -алкилу.

(18) Следует понимать, что все варианты осуществления (1)-(17) относятся
25 к описанным соединениям или, где это применимо, к их фармацевтически приемлемым солям, предназначенным для применения в качестве лекарственного средства для человека, где доза для лечения составляет от 1 до 1000 мг/сутки.

(19) В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к
30 соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(17), предназначенному для применения в качестве лекарственного средства для человека, где доза для лечения составляет от 1 до 1000 мг/сутки соединения формулы (I). Нижние предельные значения дозы для лечения составляют,

например, 1 мг/сутки, 5 мг/сутки, 10 мг/сутки, 20 мг/сутки, 25 мг/сутки, 50 мг/сутки, 75 мг/сутки, 100 мг/сутки, 125 мг/сутки, 150 мг/сутки, 175 мг/сутки или 200 мг/сутки. Верхние предельные значения составляют, например, 1000 мг/сутки, 900 мг/сутки, 800 мг/сутки, 750 мг/сутки, 700 мг/сутки, 600 мг/сутки, 500 мг/сутки, 400 мг/сутки, 300 мг/сутки или 250 мг/сутки. Следует понимать, что каждое верхнее предельное значение можно объединить с каждым нижним предельным значением. Так, например, доза может составлять от 1 до 900 мг/сутки или от 5 до 800 мг/сутки, или от 5 до 750 мг/сутки.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(17), предназначенному для применения в качестве лекарственного средства для животных, где доза для лечения составляет от 1 до 100 мг/кг/сутки.

В одном варианте осуществления указанные дозы предпочтительно применимы к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (8)-(17), более предпочтительно к соответствующему варианту осуществления (14).

(20) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17), предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, дегенеративных заболеваний сетчатки или зрительного нерва, демиелинизирующих заболеваний, нейромышечных нарушений и мышечной дистрофии, удара, повреждения головного мозга или спинномозгового нерва, нарушений черепного нерва или припадков, связанных с амилоидом заболеваний; или для применения для замедления старения или увеличения продолжительности жизни и улучшения функции головного мозга.

(21) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17), предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, которые выбраны из группы, включающей боковой амиотрофический склероз (БАС), слабоумие с тельцами Леви (СТЛ), лобно-височное слабоумие (ЛВС) и атрофию головного мозга.

(22) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17),

предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения дегенеративных заболеваний зрительного нерва и сетчатки, которые выбраны из группы, включающей атрофию зрительного нерва, наследственную оптическую нейропатию Лебера (НОНЛ), доминантную оптическую атрофию (ДОА),
5 возрастную дегенерацию желтого пятна, глаукому и пигментную дегенерацию сетчатки.

(23) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17),
предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения
10 демиелинизирующих заболеваний, которые выбраны из группы, включающей аденолейкодистрофию, рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ОВДП), хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП), синдром Гийена-Барре, энцефалит, вызванный вирусом Зика, или связанный с ним,
15 паралич черепного нерва, нейромиелит зрительного нерва (НЗН), острый рассеянный энцефаломиелит, острый некротический геморрагический энцефалит, концентрический склероз, диффузный склероз, метакроматическую лейкодистрофию, лейкодистрофию шарообразных клеток, губчатую дегенерацию центральной нервной системы, синдром Перри, болезнь
20 Александра, вызванную радиационным поражением лейкоэнцефалопатию, гипоксическую лейкоэнцефалопатию, перивентрикулярную лейкомаляцию, артериосклеротическую энцефалопатию коры головного мозга, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и синдром центрального понтинного миелолиза. Предпочтительно предназначенному для
25 применения для лечения и/или предупреждения рассеянного склероза, неврита зрительного нерва, острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП), хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП), синдрома Гийена-Барре, энцефалита, вызванный вирусом Зика, или связанного с ним, паралича черепного нерва и нейромиелита зрительного нерва
30 (НЗН).

(24) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17),
предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения

нейромышечных нарушений и заболеваний, связанных с мышечной дистрофией, которые выбраны из группы, включающей злокачественную миастению, синдром Ламберта-Итона, мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Беккера, плече-лопаточно-лицевую миопатию, миотоническую дистрофию, болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ). Предпочтительно

5 предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения мышечной дистрофии Дюшенна и болезни Шарко-Мари-Тута (ШМТ).

(25) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17),

10 предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с неврологическим повреждением, или смешанных неврологических заболеваний, выбранных из группы, включающей удар, острое или хроническое повреждение головного мозга или спинного мозга, или повреждение нерва, нарушения центральной нервной системы и припадки.

(26) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17),

15 предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения связанных с амилоидом заболеваний; которые выбраны из группы, включающей диабет, амилоидоз сердца, первичный амилоидоз, наследственный амилоидоз, старческий системный амилоидоз (ССА), вторичный амилоидоз и связанный с гемодиализом амилоидоз.

20

(27) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17),

25 предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний или нарушений центральной нервной системы.

(28) Следует понимать, что все варианты осуществления (1)-(17) относятся к описанным соединениям или, где это применимо, к их фармацевтически приемлемым солям, предназначенным для применения в качестве

30 лекарственного средства для человека, где доза для лечения составляет от 1 до 1000 мг/сутки.

(29) Соединение формулы (I), соответствующее любому из вариантов осуществления (1)-(17), предназначенное для применения для лечения и/или предупреждения болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни

Гентингтона (БГ), слабоумия и болезни Крейтцфельда-Якоба, где доза для лечения составляет от 1 до 1000 мг/сутки.

(30) В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(17),
5 предназначенному для применения в качестве лекарственного средства для человека в соответствии с любым из вариантов осуществления (20)-(27) и (29), где доза для лечения составляет от 1 до 1000 мг/сутки соединения формулы (I).
Нижние предельные значения дозы для лечения составляют, например, 1 мг/сутки, 5 мг/сутки, 10 мг/сутки, 20 мг/сутки, 25 мг/сутки, 50 мг/сутки, 75
10 мг/сутки, 100 мг/сутки, 125 мг/сутки, 150 мг/сутки, 175 мг/сутки или 200 мг/сутки. Верхние предельные значения составляют, например, 1000 мг/сутки, 900 мг/сутки, 800 мг/сутки, 750 мг/сутки, 700 мг/сутки, 600 мг/сутки, 500 мг/сутки, 400 мг/сутки, 300 мг/сутки или 250 мг/сутки. Следует понимать, что
каждое верхнее предельное значение можно объединить с каждым нижним
15 предельным значением. Так, например, доза может составлять от 1 до 900 мг/сутки или от 5 до 800 мг/сутки, или от 5 до 750 мг/сутки.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (1)-(17),
предназначенному для применения в качестве лекарственного средства для
20 животных, где доза для лечения составляет от 1 до 100 мг/кг/сутки.

В одном варианте осуществления указанные дозы предпочтительно применимы к соединению, соответствующему любому из вариантов
осуществления (8)-(17), более предпочтительно к соответствующему варианту
осуществления (14).

(31) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к
25 любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (8)-(17), предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний, соответствующих вариантам
осуществления (20)-(27) и (29), где доза для лечения является такой, как
30 определенная в варианте осуществления (28) или (30).

Особенно предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является к любое из соединений, описанных в варианте
осуществления (14), предназначенное для применения для лечения и/или

предупреждения заболеваний и патологических состояний, соответствующих вариантам осуществления (20)-(27) и (29), где доза для лечения является такой, как определенная в варианте осуществления (28) или (30).

5 (32) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции как таковой и, в частности, предназначенной для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний, соответствующих вариантам осуществления (20)-(27) и (29), где композиция содержит соединение, соответствующее любому из вариантов осуществления (1)-(17), и фармацевтически приемлемый носитель.

10 Предпочтительно, если композиция содержит соединение, соответствующее любому из вариантов осуществления (8)-(17), более предпочтительно соответствующее варианту осуществления (14). Фармацевтическую композицию можно применять для человека и/или животных.

(33) В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, 15 предпочтительно предназначенная для человека, соответствующая варианту осуществления (32), содержит соединение, соответствующее любому из вариантов осуществления (1)-(17), в количестве, составляющем от 1 до 1000 мг/сутки. Нижние предельные значения составляют, например, 1 мг/сутки, 5 мг/сутки, 10 мг/сутки, 20 мг/сутки, 25 мг/сутки, 50 мг/сутки, 75 мг/сутки, 100 мг/сутки, 125 мг/сутки, 150 мг/сутки, 175 мг/сутки или 200 мг/сутки. Верхние 20 предельные значения составляют, например, 1000 мг/сутки, 900 мг/сутки, 800 мг/сутки, 750 мг/сутки, 700 мг/сутки, 600 мг/сутки, 500 мг/сутки, 400 мг/сутки, 300 мг/сутки или 250 мг/сутки. каждое верхнее предельное значение можно объединить с каждым нижним предельным значением. Так, например, доза 25 может составлять от 1 до 900 мг/сутки или от 5 до 800 мг/сутки, или от 5 до 750 мг/сутки. Эта фармацевтическая композиция предпочтительно предназначена для человека.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, предназначенная для животных, содержит соединение, соответствующее любому 30 из вариантов осуществления (1)-(17), в количестве, составляющем от 1 до 100 мг/кг/сутки.

В одном варианте осуществления указанные дозы предпочтительно применимы к соединению, соответствующему любому из вариантов

осуществления (8)-(17), более предпочтительно к соответствующему варианту осуществления (14)).

5 (34) В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, соответствующая варианту осуществления (32) или (33), представляет собой препарат, содержащий активный ингредиент, предпочтительно в количестве, указанном в варианте осуществления (19), (28) или (30), и ее можно получить в любой форме, такой как дозированная форма для перорального введения (порошок, таблетка, капсула, капсула из мягкого желатина, водное лекарственное средство, сироп, эликсиры, пилюля, порошок, пакетик-саше, 10 гранула) или препарат для местного введения (крем, мазь, лосьон, гель, бальзам, пластырь, паста, распыляемый раствор, аэрозоль и т. п.), или препарат для инъекций (раствор, суспензия, эмульсия). Такие препараты можно применять для человека и/или животных.

15 В одном варианте осуществления препараты предпочтительно относятся к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (8)-(17), более предпочтительно соответствующему варианту осуществления (14).

(35) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), для приготовления лекарственного средства, 20 предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний, соответствующих вариантам осуществления (20)-(27) и (29). Следует понимать, что раскрыты все варианты осуществления, относящиеся к соединениям, соответствующим вариантам осуществления (1)-(17), предназначенным для применения в качестве лекарственного средства как 25 такового или для лечения и/или предупреждения заболеваний, указанных в вариантах осуществления (20)-(27) и (29), и их можно переформулировать, как применение соединения (соединений) для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения раскрытых заболеваний и патологических состояний. Лекарственное средство можно 30 применять для человека и/или животных.

Предпочтительно, если соединение, соответствующее любому из вариантов осуществления (1)-(17), более предпочтительно соответствующее вариантам осуществления (8)-(17), более предпочтительно соответствующее варианту

осуществления (14), содержится в лекарственном средстве в количестве, описанном в вариантах осуществления (19), (28), (30) и (33). Кроме того, лекарственное средство можно приготовить так, как это описано в варианте осуществления (34).

5 (36) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний, соответствующих вариантам осуществления (20)-(27) и (29), включающему введение пациенту соединения, соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), в эффективном количестве. При этом
10 "эффективное количество" является таким, как описано выше. Предпочтительно, если эффективное количество является таким, как описано в вариантах осуществления (19), (28) (30) и (33). Следует понимать, что раскрыты все варианты осуществления, относящиеся к соединениям, соответствующим вариантам осуществления (1)-(17), предназначенным для применения в качестве
15 лекарственного средства как такового или для лечения и/или предупреждения заболеваний, указанных в вариантах осуществления (20)-(27) и (29), и их можно сформулировать в виде способа лечения и/или предупреждения. Дозы являются такими же, как раскрытые, например, в варианте осуществления (19), (28), (30) или (33). Кроме того, лечение и/или предупреждения можно провести с
20 помощью лекарственного средства, приготовленного так, как описано в варианте осуществления (34). Такой способ можно применять для человека и/или животных.

Предпочтительно, если соединение, соответствующее любому из вариантов осуществления (1)-(17), более предпочтительно соответствующее вариантам
25 осуществления (8)-(17), более предпочтительно соответствующее варианту осуществления (14), содержится в количестве, описанном в вариантах осуществления (19), (28) (30) или (33). Кроме того, соединение можно включить в препарат так, как это описано в варианте осуществления (34).

(37) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к
30 применению соединения, соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека и/или животных. В этом смысле функциональный пищевой продукт или пищевая добавка означает пищу

или пищевую добавку, которая является физиологически полезной и/или уменьшает риск возникновения заболеваний и нарушений, соответствующих вариантам осуществления (20)-(27) и (29). Функциональный пищевой продукт или пищевую добавку можно потреблять в виде части обычного пищевого рациона.

(38) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению любого из соединений, описанных в вариантах осуществления (1)-(17), для людей и животных для замедления старения, увеличения продолжительности жизни или улучшения функций головного мозга.

(39) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению, соответствующему варианту осуществления (37), где функциональный пищевой продукт или пищевая добавка предназначена для людей и животных для замедления старения, увеличения продолжительности жизни или улучшения функций головного мозга.

(40) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека и/или животных, где функциональный пищевой продукт или пищевая добавка предназначена для улучшения функций головного мозга, включая улучшение зрения, памяти, способности к обучению, воображения, способности к оценке, способности к чтению, восприятия, мышления, творческих способностей, увеличение показателя умственного развития (IQ).

(41) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека и/или животных, где функциональный пищевой продукт предназначен для лечения нейродегенеративных заболеваний, дегенеративных заболеваний сетчатки или зрительного нерва, демиелинизирующих заболеваний, нейромышечных нарушений и мышечной дистрофии, удара, повреждения головного мозга или спинномозгового нерва, связанных с амилоидом заболеваний.

(42) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека и/или животных для лечения конкретных заболеваний и патологических состояний, где заболевания и патологические состояния являются такими, которые перечислены в вариантах осуществления (20)-(27) и (29).

(43) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, описанных в вариантах осуществления (8)-(17), применяющемуся в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека и/или животного, в соответствии с вариантами осуществления (37)-(42).

Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению, описанному в варианте осуществления (14), применяющемуся в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека и/или животного, в соответствии с вариантами осуществления (37)-(42).

В одном варианте осуществления соединение представляет собой любое из соединений, описанных в вариантах осуществления (8)-(17), предпочтительно в варианте осуществления (14).

(44) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека, где доза составляет от 1 мкг (микрограмм)/сутки до 50 мг/сутки. В другом варианте осуществления доза составляет от 1 мкг (микрограмм)/сутки до 20 мг/сутки. Нижние предельные значения составляют, например, 1 мкг (микрограмм)/сутки, 2 мкг (микрограмм)/сутки, 3 мкг (микрограмм)/сутки, 4 мкг (микрограмм)/сутки, 5 мкг (микрограмм)/сутки, 7 мкг (микрограмм)/сутки, 10 мкг (микрограмм)/сутки, 20 мкг (микрограмм)/сутки, 25 мкг (микрограмм)/сутки, 50 мкг (микрограмм)/сутки, 100 мкг (микрограмм)/сутки, 200 мкг (микрограмм)/сутки, 300 мкг (микрограмм)/сутки, 400 мкг (микрограмм)/сутки или 500 мкг (микрограмм)/сутки. Верхние предельные значения составляют, например, 50

мг/сутки, 40 мг/сутки, 30 мг/сутки, 20 мг/сутки, 10 мг/сутки, 5 мг/сутки, 3 мг/сутки, 2 мг/сутки, 1 мг/сутки 900 мкг (микрограмм)/сутки. Следует понимать, что каждое верхнее предельное значение можно объединить с каждым нижним предельным значением. В одном варианте осуществления доза составляет от 1 мкг (микрограмм)/сутки до 20 мг/сутки. В другом варианте осуществления доза составляет от 1 мкг (микрограмм)/сутки до 900 мкг (микрограмм)/сутки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для животных, где доза составляет от 1 до 100 мг/кг/сутки.

В одном варианте осуществления указанные дозы предпочтительно применимы к соединению, соответствующему любому из вариантов осуществления (8)-(17), более предпочтительно к соответствующему варианту осуществления (14).

(45) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к получению соединения формулы (I), соответствующего любому из вариантов осуществления (1)-(17), путем этерификации глицерина жирной кислотой формулы (II) HOC(O)R^4 , где R^4 независимо друг от друга обозначают - $(\text{C}_5\text{-C}_{20})$ алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью OH , NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, F или Cl ; или - $(\text{C}_5\text{-C}_{20})$ алкенил, содержащий 1, 2 или 3 двойные связи; причем по меньшей мере один HOC(O)R^4 содержит R^4 , который обозначает $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$ алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

Реакция этерификации глицерина известна специалисту в данной области техники. Так, например, реакцию этерификации можно катализировать кислотой, например, метанольным раствором HCl , метанольным раствором H_2SO_4 , трифторидом бора, являющимся примером кислоты Льюиса, или другими кислотными катализаторами. Кроме того, сложные эфиры можно получить с использованием активированных жирных кислот, таких как галогенангидриды кислот, ангидриды жирных кислот, имидазолиды, и с использованием других хорошо известных реагентов сочетания, таких как ДЦК ($\text{N,N}'$ -

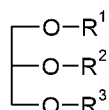
дициклогексилкарбодиимид) или ЭДК (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид).

Кроме того, для специфичной этерификации в необходимом положении
необходимой жирной кислотой можно использовать методики введения
5 защитной группы. Подходящие защитные группы могут образовывать 5- или 6-
членные 1,2-диола, например, по реакции глицерина с бензальдегидом, что
приводит к получению производного 1,3-бензилидена, или образовывать 1,2-
ацетонид с ацетоном. В 1,2-диола также можно ввести защитные группы с
образованием их циклических карбонатов, которые можно получить с
10 использованием фосгена (COCl_2) или трифосгена ($\text{CCl}_3\text{OC(O)OCCl}_3$). Методики
введения защитных групп известны специалисту в данной области техники,
например, они описаны в публикации "Protective Groups in Organic Synthesis",
T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999. Защитные группы также
используют во время реакции этерификации для защиты аминогрупп или
15 гидроксигрупп, связанных с алкильными группами жирных кислот.

(46) В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к
получению соединения, соответствующего варианту осуществления (14), путем
этерификации глицерина пентадекановой кислотой.

Резюмируя, настоящее изобретение можно сформулировать следующим
20 образом:

(i) Применение соединения формулы (I)



(I)

в которой R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или -
25 C(O)R^4 , где R^4 обозначает
- $(\text{C}_8\text{—C}_{20})$ алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным
с помощью OH , NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, F или Cl ; или
- $(\text{C}_8\text{—C}_{20})$ алкенил, содержащий 1, 2 или 3 двойные связи;
при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает —C(O)R^4 , где R^4
30 обозначает $(\text{C}_8\text{—C}_{20})$ алкил, содержащий четное количество атомов углерода;
или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного
средства, предназначенного для людей и/или животных.

(ii) Применение соединения формулы (I), соответствующего параграфу (i), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей H и по меньшей мере один $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

5 (iii) Применение соединения формулы (I), соответствующего параграфу (i) или (ii), в котором R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает (C_8-C_{20}) алкил, содержащий четное количество атомов углерода.

10 (iv) Применение соединения формулы (I), соответствующего параграфу (i) или (ii), в котором один или два из R^1 , R^2 и R^3 обозначают H и другой (другие) обозначает/обозначают $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает C_{12} -алкил, C_{14} -алкил, C_{16} -алкил, C_{18} -алкил или C_{20} -алкил.

15 (v) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(iii), в котором R^1 , R^2 , и R^3 обозначают $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает C_{14} -алкил.

(vi) Метаболит или пролекарство соединения формулы (I), соответствующего параграфу (iv), где метаболит или пролекарство представляет собой $HO-C(O)C_{12}$ -алкил, $HO-C(O)C_{14}$ -алкил, $HO-C(O)C_{16}$ -алкил, $HO-C(O)C_{18}$ -алкил или $HO-C(O)C_{20}$ -алкил, предназначенное для приготовления лекарственного средства для людей и/или животных.

20 (vii) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, дегенеративных заболеваний сетчатки или зрительного нерва, демиелинизирующих заболеваний, нейромышечных нарушений и мышечной дистрофии, удара, повреждения головного мозга или спинномозгового нерва, нарушений черепного нерва или припадков, связанных с амилоидом заболеваний; или для применения для замедления старения или увеличения продолжительности жизни и улучшения функции головного мозга.

30 (viii) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, которые выбраны из группы, включающей боковой

амиотрофический склероз (БАС), слабоумие с тельцами Леви (СТЛ), лобно-височное слабоумие (ЛВС) и атрофию головного мозга.

(ix) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства,

5 предназначенного для лечения и/или предупреждения дегенеративных заболеваний зрительного нерва и сетчатки, которые выбраны из группы, включающей атрофию зрительного нерва, наследственную оптическую нейропатию Лебера (НОНЛ), доминантную оптическую атрофию (ДОА) и возрастную дегенерацию желтого пятна, глаукому и пигментную дегенерацию
10 сетчатки,

(x) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения демиелинизирующих заболеваний, которые выбраны из группы, включающей адренолейкодистрофию, рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ОВДП), хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП), синдром Гийена-Барре, энцефалит, вызванный вирусом Зика, или связанный с ним, паралич черепного нерва, нейромиелит зрительного нерва (НЗН), острый рассеянный
15 энцефаломиелит, острый некротический геморрагический энцефалит, концентрический склероз, диффузный склероз, метакроматическую лейкодистрофию, лейкодистрофию шарообразных клеток, губчатую дегенерацию центральной нервной системы, синдром Перри, болезнь Александера, вызванную радиационным поражением лейкоэнцефалопатию, гипоксическую лейкоэнцефалопатию, перивентрикулярную лейкомаляцию, артериосклеротическую энцефалопатию коры головного мозга, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и синдром
20 центрального понтинного миелолиза.

(xi) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства,
30 предназначенного для лечения и/или предупреждения нейромышечных нарушений и заболеваний, связанных с мышечной дистрофией, которые выбраны из группы, включающей злокачественную миастению, синдром

Ламберта-Итона, мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Беккера, плече-лопаточно-лицевую миопатию, миотоническую дистрофию, болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ).

5 (xii) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с неврологическим повреждением, или смешанных неврологических заболеваний, выбранных из группы, включающей удар, острое или хроническое повреждение головного мозга или повреждение спинномозгового нерва, нарушения
10 центральной нервной системы и припадки.

(xiii) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения связанных с амилоидом заболеваний; которые выбраны из группы, включающей диабет, амилоидоз
15 сердца, первичный амилоидоз, наследственный амилоидоз, старческий системный амилоидоз (ССА), вторичный амилоидоз и связанный с гемодиализом амилоидоз.

(xiv) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства,
20 предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний, соответствующих параграфам (vii)-(xiii), где соединение содержится при дозе, составляющей от 1 до 1000 мг/сутки.

(xv) Применение соединения формулы (I), соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), для приготовления лекарственного средства,
25 предназначенного для лечения и/или предупреждения болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Гентингтона (БГ), слабоумия и болезни Крейтцфельда-Якоба, где соединение содержится при дозе, составляющей от 1 до 1000 мг/сутки.

(xvi) Соединение формулы (I), соответствующее любому из параграфов (i)-
30 (vi), предназначенное для применения в качестве лекарственного средства для животных, где доза для лечения составляет от 1 до 100 мг/кг/сутки.

(xvii) Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний,

соответствующих параграфам (vii)-(xiii) и (xv), где композиция содержит соединение, соответствующее параграфам (i)-(vi), и фармацевтически приемлемый носитель.

5 (xviii) Соединение формулы (I), соответствующее любому из параграфов (i)-(vi), или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства для человека и/или животных.

10 (xix) Соединение формулы (I), соответствующее любому из параграфов (i)-(vi), или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний, соответствующих любому из параграфов (vii)-(xiii) и (xv).

15 (xx) Способ лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний, соответствующих параграфам (vii)-(xiii) и (xv), включающему введение пациенту соединения, соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), в эффективном количестве.

(xxi) Применение соединения, соответствующего любому из параграфов (i)-(vi), в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека и/или животного.

20 (xxii) Применение, соответствующее параграфу (xxi), для человека, где доза соединения составляет от 1 мкг (микрограмм)/сутки до 50 мг/сутки.

(xxiii) Применение, соответствующее параграфу (xxi), для животных, где доза соединения составляет от 1 до 100 мг/кг/сутки.

Заключение

25 Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что введение липидов, включающих жирные кислоты, содержащие нечетное количество атомов углерода, обеспечивает нейропротективное воздействие.

Трипентадеканоин обладает сильным воздействием при предупреждении и/или устранении возрастной агрегации белков во время нормального старения дрожжевых клеток. Результаты, полученные с помощью модели с
30 использованием камптотецина показывают, что трипентадеканоин может обеспечивать существенное защитное воздействие на генетическом уровне. Функциональный пищевой продукт, содержащий трипентадеканоин, являлся особенно эффективным для пациентов-добровольцев, страдающих

неизлечимыми заболеваниями, и показано, что он обладает весьма существенным нейропротективным, антиапоптозным, нейровосстанавливающим и нейрорегенерирующим воздействием, в соответствии с этим, его можно применять в качестве лекарственного средства и/или функционального пищевого продукта, предназначенного для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний и других хронических заболеваний.

Фиг. 1 относится к примеру I-1 - нейропротективное воздействие трипентадеканоина (добавленного отдельно или за 48 ч до обработки с помощью АβО), основанное на жизнеспособности клеток, определенной с помощью анализа с использованием МТТ.

Первичные кортикальные нейроны мышей предварительно инкубировали в течение 48 ч с разбавителем, с 0,05 мкМ ДГК (использовали в качестве положительного контроля) или трипентадеканоином при разных концентрациях. Затем кортикальные нейроны обрабатывали в течение 24 ч разбавителем (фиг. 1, слева) или с помощью 1 мкМ АβО (фиг. 2, справа) и определяли жизнеспособность клеток с помощью анализа с использованием МТТ (n=3 исследования для каждого условия, 1 независимый эксперимент). Результаты представлены, как выраженные в % от значения, полученного для использующегося в качестве контроля разбавителя (среднее значение ± СО).

Фиг. 2 относится к примеру I-1 - нейропротективное воздействие трипентадеканоина - полученные с помощью микроскопа изображения нейронов.

Слева: добавление использующегося в качестве контроля разбавителя в течение 48 ч, затем добавление использующегося в качестве контроля АβО в течение 24 ч; справа: добавление трипентадеканоина при концентрации, равной 320 нМ, в течение 48 ч, затем добавление АβО в течение 24 ч.

Фиг. 3 относится к примеру I-2 - способствующее разрастанию аксонов воздействие трипентадеканоина.

Первичные кортикальные нейроны мышей предварительно инкубировали в течение 48 ч с разбавителем, с 60 нМ sAPPα (использовали в качестве положительного контроля) или трипентадеканоином при разных концентрациях. Затем кортикальные нейроны обрабатывали в течение 24 ч разбавителем

Результаты представлены, как выраженные в % от значения, полученного для использующегося в качестве контроля разбавителя (среднее значение $\pm$ СО).

Фиг. 4 относится к примеру I-3 - нейропротективное, антиапоптозное и нейровосстанавливающее воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием первичных нейронов мышей при его одновременном добавлении с А β О или через 3, 6 ч после обработки с помощью А β О.

Первичные кортикальные нейроны мышей обрабатывали в 0 ч (T0) разбавителем или с помощью 1 мкМ А β О. Одновременно с добавлением А β О в 0 ч (T0), через 3 ч (T3) или 6 ч (T6) после добавления А β О добавляли трипентадеканоин при разных концентрациях или HNG (0,1 мкМ, использовали в качестве положительного контроля). Затем кортикальные нейроны инкубировали в течение 24 ч и определяли жизнеспособность клеток с помощью анализа с использованием МТТ (n=3 исследования для каждого условия, 1 независимый эксперимент). Результаты представлены, как выраженные в % от значения, полученного для использующегося в качестве контроля разбавителя (среднее значение $\pm$ СО).

Фиг. 5 (фиг. 5а, 5б и 5в) относится к примеру I-4 - нейропротективное, антиапоптозное и нейровосстанавливающее воздействие трипентадеканоина в индуцированных плюрипотентных клетках человека (ИППК) при его одновременном добавлении с А β О или через 3, 6 ч после обработки с помощью А β О.

ИППК обрабатывали в 0 ч (T0) разбавителем или с помощью 1 мкМ А β О. Одновременно с добавлением А β О в 0 ч (T0), через 3 ч (T3) или 6 ч (T6) после добавления А β О добавляли трипентадеканоин при разных концентрациях или 0,1 мкМ HNG (использовали в качестве положительного контроля). Затем инкубировали в течение 24 ч и определяли жизнеспособность клеток с помощью анализа ELISA с использованием НСЭ (нейрон-специфическая энолаза) (n=6 исследований для каждого условия, 1 независимый эксперимент). Результаты представлены, как выраженные в % от значения, полученного для использующегося в качестве контроля разбавителя (среднее значение $\pm$ СО).

Фиг. 6 (фиг. 6а, 6б, 6в, 6г, 6д, 6е, 6ж, 6з, 6и) относится к примеру I-5 - нейропротективное, антиапоптозное и нейровосстанавливающее воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием обработанных несколькими

токсинами первичных нейронов мышей при его добавлении через 3 ч после обработки токсином.

Кортикальные нейроны обрабатывали в 0 ч (T0) разбавителем или разными токсинами для нейронов. Через 3 ч (T3) после обработки токсинами добавляли
5 трипентадеканоин при разных концентрациях или HNG (0,1 мкМ, использовали в качестве положительного контроля). Затем кортикальные нейроны инкубировали в течение 24 ч и определяли жизнеспособность клеток с помощью анализа с использованием МТТ (n=3 исследования для каждого условия, 1
10 независимый эксперимент). Результаты представлены, как выраженные в % от значения, полученного для использующегося в качестве контроля разбавителя (среднее значение $\pm$ СО).

Фиг. 7 относится к примеру I-6 - нейропротективное воздействие разных жирных кислот, содержащих нечетное количество атомов углерода, в моделях с использованием обработанных с помощью А β О первичных нейронов мышей при
15 их добавлении за 48 ч до обработки с помощью А β О.

Первичные кортикальные нейроны мышей инкубировали с разбавителем или с 1 мкМ А β О при отсутствии или в присутствии разных жирных кислот, содержащих нечетное количество атомов углерода, при концентрации, равной 1 мкМ), в течение 48 ч. Затем в течение 24 ч добавляли А β О (1 мкМ, олигомеры
20 А β 1-42) или разбавитель. Вызванную посредством А β О нейротоксичность исследовали с помощью анализа с использованием МТТ. Результаты представлены, как выраженные в % от значения, полученного для использующегося в качестве контроля разбавителя (среднее значение $\pm$ СО).

Фиг. 8 относится к примеру I-7 - нейропротективное воздействие
25 трипентадеканоина в моделях с использованием обработанных камптотецином первичных нейронов мышей при его добавлении за 48 ч до обработки камптотецином.

Первичные нейроны мышей инкубировали с разбавителем или в присутствии трипентадеканоина при разных концентрациях, добавленного за 48
30 ч до обработки токсином. После добавления токсинов клетки дополнительно инкубировали в течение 24 ч.

Фиг. 9 (фиг. 9а, 9б, 9в и 9г) относится к примеру I-8 - воздействие трипентадеканоина на возрастную агрегацию белков в *Saccharomyces cerevisiae*.

Фиг. 9а: Типичные изображения молодых клеток или старых клеток, необработанных или обработанных трипентадеканоином (30 мкМ). В верхнем ряду представлены полученные с проекцией максимальной интенсивности по методике z-стекинга изображения для клеток, окрашенных флуоресцентным осветителем 28, и полученные в канале ДАПИ (4',6-диамидино-2-фенилиндол) с целью выявления почечных рубцов. В нижнем ряду представлены полученные в одной фокальной плоскости изображения таких же клеток, которые экспрессируют Hsp104-ЗФБ (ЗФБ = зеленый флуоресцентный белок), и изображения которых получены в канале ЗФБ. Стрелка указывает на фокус Hsp104-ЗФБ.

Фиг. 9б: Количественное определение возраста старых клеток, полученных при всех исследуемых условиях. Молодые клетки, полученные путем экспоненциального роста, обладали средним возрастом, составляющим $0,383 \pm 0,5952$. Количество исследованных клеток являлось разным и составляло от 73 до 342.

Фиг. 9в: Выраженное в процентах количество клеток, содержащих фокус Hsp104-ЗФБ. Изображения клеток получали при одинаковом освещении. Включали изображения всех старых клеток (от 75 до 94 клеток). Исследовали все фокальные плоскости. Значения р представляют собой приведенные значения р, полученные с помощью анализа ANOVA и используемые для сравнения только с разбавителем.

Фиг. 9г: Средняя интенсивность флуоресценции Hsp104-ЗФБ в клетках, являющаяся заменой концентрации Hsp104-ЗФБ. Среднее значение $\pm$ СО. Значения р представляют собой приведенные значения р, полученные с помощью анализа ANOVA и используемые для сравнения только с разбавителем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

АББРЕВИАТУРЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

А β О	олигомеры амилоида- β
ДГК	докозагексановая кислота
HNG	гуманин
ИППК	индуцированная плюрипотентная клетка (клетки)
МТТ	3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид

НСЭ	нейрон-специфическая энолаза
ELISA	иммуноферментный твердофазный анализ
sAPP α	продуцированный белок-предшественник α -амилоида
CO	стандартное отклонение

5 Трипентадеканоин регистрационный № CAS: 7370-46-9

Химическая формула: $C_{48}H_{92}O_6$, в настоящем изобретении также называется трипентадеканоином, также известен, как 1,2,3-пропантриилтрипентадеканоат, 1,2,3-пропантриилтрипентадеканоат или 1,2,3-трипетнадеканоилглицерин. Молекулярная масса равна 765,24 г/моль (см. вариант осуществления (14)).

10 ПРИМЕРЫ (I): ЭКСПЕРИМЕНТЫ С КЛЕТКАМИ

ПРИМЕР I-1

Воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием первичных нейронов мышей при его добавлении за 48 ч до обработки с помощью А β O

15 Задачей этого исследования являлось определение того, можно ли с помощью трипентадеканоина предотвратить гибель нейронов в моделях нейронов *in vitro*. С этой целью исследовали нейропротективное воздействие трипентадеканоина при 6 концентрациях с использованием первичных кортикальных нейронов мышей, обработанных олигомерами А β 1-42 (А β O). β -Амилоидные пептиды провоцируют ряд патологических изменений, в конечном
20 счете приводящих к нарушению функции нейронов и дегенерации при многих неврологических заболеваниях, включая БА (Deshpande et al. The Journal of Neuroscience, 2006; 26(22):6011-6018).

Кортикальные нейроны, взятые в 16-17 день развития эмбриона, получали из зародышей мышей C57BL6/J. Вкратце, методика заключалась в следующем:
25 диссоциированные кортикальные клетки помещали в 48-луночные планшеты (50000 клеток/лунка), на которые предварительно наносили покрытие из полиорнитина при концентрации, равной 1,5 мкг/мл (Sigma). Клетки культивировали в обладающей определенным химическим составом модифицированной по методике Дульбекко среде Игла/среде F12, не
30 содержащей сыворотки и содержащей гормоны, белки и соли. Культуры выдерживали при 35°C в увлажненной, содержащей 6% CO $_2$ атмосфере. Кортикальные нейроны мышей обрабатывали с помощью 1,0 мкМ А β O в течение 24 ч после проводимого в течение 48 ч предварительного инкубирования с

разбавителем или с трипентадеканоином при разных концентрациях. Вызванную посредством АβО нейротоксичность исследовали с помощью анализа с использованием МТТ.

5 Как и ожидалось, инкубирование кортикальных нейронов с 1,0 мкМ АβО в течение 24 ч приводило к уменьшению жизнеспособности клеток на $48,6 \pm 1,4\%$. Добавление ДГК (0,05 мкМ, положительный контроль) уменьшало вызванную посредством АβО гибель нейронов, при этом остаточная жизнеспособность клеток составляла $82,0 \pm 2,6\%$ от значения, полученного для контроля. Эти
10 полученные в контрольном эксперименте результаты показывают, что: i) как и ожидалось, ДГК обеспечивает защиту нейронов и ii) клетки, обработанные с помощью АβО, можно успешно предохранить путем предварительной обработки с помощью ДГК, это подтверждает правильность системы исследования.

Нейроны предварительно инкубировали с трипентадеканоином при разных концентрациях в течение 48 ч и затем обрабатывали с помощью 1 мкМ АβО в
15 течение 24 ч. Результаты показывали, что присутствие трипентадеканоина при разных концентрациях обеспечивало зависимое от дозы нейропротективное воздействие (фиг. 1, справа, и фиг. 2). Наибольшее нейропротективное воздействие составляло 100% при разведении суспензии до концентрации, соответствующей 320 нМ (жизнеспособность клеток: $111,9 \pm 1,5\%$). Ожидаемое
20 значение EC_{50} составляет примерно 66 нМ.

Если нейроны предварительно инкубировали в течение 48 ч только с трипентадеканоином при разных концентрациях, то наблюдалось более высокая жизнеспособность клеток, вплоть до $116,6 \pm 3,7\%$ при концентрации трипентадеканоина, равной 1 нМ (фиг. 1 слева). Следует учесть, что
25 трипентадеканоин не является полностью растворимым в исходных растворах.

В заключение следует отметить, что результаты показывают, что трипентадеканоин обеспечивает существенную защиту от вызванной посредством АβО нейротоксичности. Обнаружено стимулирующее рост нейронов воздействие трипентадеканоина.

30 ПРИМЕР I-2

Воздействие трипентадеканоина на рост аксонов в моделях с использованием первичных нейронов мышей

Задачей этого исследования являлось изучение нейропротективного воздействия трипентадеканоина при разных концентрациях на первичные кортикальные нейроны мышей.

Кортикальные нейроны, взятые в 16-17 день развития эмбриона, получали из зародышей мышей C57BL6/J, как это описано в примере I-1. После инкубирования в течение 96 ч определяли длину аксонов. Вкратце, методика заключалась в следующем: клетки промывали охлажденным льдом 3ФФ (забуференный фосфатом физиологический раствор) и фиксировали холодным метанолом. После фиксации в клетки вводили иммунную метку с использованием специфических антител для определения полного количества белка MAP2. Антитела к MAP2 являются превосходными маркерами для нейронных клеток, их аксонов и нейронных дендритов. Для определения длины аксонов с помощью инвертационного микроскопа получали шесть независимых изображений меченых клеток. Изображения клеток анализировали с помощью программного обеспечения Neuron-J и длину аксонов регистрировали вручную. Обработывали не менее 100 независимых нейронов. Результаты представляли в виде средней длины аксонов (выраженной в мкм) (среднее значение $\pm$ СО). Статистические различия значений, полученных для обработанных разбавителем клеток и клеток, обработанных соединениями, рассчитывали с использованием t-критерия.

Как и ожидалось, sAPP α (положительный контроль) существенно стимулирует разрастание аксонов нейронов, при добавлении которого их длина составляет $264,63 \pm 157,51$ мкм, по сравнению с контролем-разбавителем, при добавлении которого их длина составляет $165,96 \pm 90,18$ мкм ($p < 0,0001$); тогда как трипентадеканоин по сравнению с контролем-разбавителем существенно стимулирует разрастание аксонов нейронов, при добавлении которого их длина составляет $304,27 \pm 149,60$ мкм при концентрации, равной 10000 нМ ($p < 0,0001$ относительно контроля-разбавителя); $199,93 \pm 101,17$ мкм при концентрации, равной 1000 нМ ($p < 0,05$ относительно контроля-разбавителя). (фиг. 3)

В заключение следует отметить, что в моделях с использованием первичных нейронов мышей показано, что трипентадеканоин обладает существенным воздействием на рост аксонов и нейротропным воздействием.

ПРИМЕР I-3

Воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием первичных нейронов мышей при его одновременном добавлении с АβО или через 3 и 6 ч после обработки с помощью АβО

5 Задачей этого исследования являлось определение того, обладает ли
трипентадеканоин нейропротективным, антиапоптозным и
нейровосстанавливающим воздействием *in vitro* в моделях с вызванной
посредством АβО гибелью нейронов. С этой целью исследовали
нейропротективное воздействие трипентадеканоина при 6 концентрациях с
использованием первичных кортикальных нейронов мышей, обработанных
10 олигомерами Аβ1-42 (АβО). Соединения добавляли в разные моменты времени
(Т0: одновременно с АβО, и Т3 или Т6: после добавления АβО) с целью
обнаружения восстанавливающего или антиапоптозного воздействия.

Кортикальные нейроны, взятые в 16-17 день развития эмбриона, получали из зародышей мышей C57BL6/J, как это описано в примере I-1.

15 Кортикальные нейроны мышей обрабатывали с помощью 1,0 мкМ АβО в течение 24 ч. Вызванную посредством АβО нейротоксичность исследовали с помощью анализа с использованием МТТ. Как и ожидалось, инкубирование кортикальных нейронов с 1,0 мкМ АβО в течение 24 ч приводило к уменьшению жизнеспособности клеток на 50,9±2,0%, 51,3±2,0% и 51,7±4,2% в случае
20 планшетов 1, 2 и 3 соответственно (фиг. 4)

Как и ожидалось, пептид гуманина (HNG, S14G, вариант пептида гуманина, положительный контроль), добавленный при Т0, существенно уменьшает вызванную посредством АβО гибель нейронов, при этом остаточная жизнеспособность клеток составляла 91,6±2,1% от значения, полученного для
25 контроля (фиг. 4). Добавление HNG через 3 или 6 ч после добавления АβО не предотвращает гибель клеток, что находится в соответствии с результатами предшествующего уровня техники. Эти полученные в контрольном эксперименте результаты показывают, что, как и ожидалось, HNG обеспечивает защиту нейронных клеток только при его одновременном добавлении с АβО, это
30 подтверждает правильность системы исследования.

Нейроны обрабатывали трипентадеканоином при разных концентрациях, который добавляли одновременно с АβО (Т0), через 3 ч после АβО (Т3) или через 6 ч после АβО (Т6). Результаты являлись следующими: при всех условиях

проведения эксперимента (т. е. T0, T3 и T6) добавление трипентадеканоина обеспечивало зависимое от дозы нейропротективное воздействие.

Трипентадеканоин при концентрации, равной 1000 нМ, предотвращал вызванную посредством АβО гибель нейронов при его одновременном

5 добавлении с АβО (жизнеспособность: $94,5 \pm 4,6\%$). Кроме того, трипентадеканоин предохранял клетки от вызванной посредством АβО гибели при его добавлении через 3 ч после АβО при концентрациях, равных 320 и 1000 нМ (жизнеспособность: $65,3 \pm 2,6\%$ и $76,6 \pm 2,9\%$ соответственно) и при его добавлении через 6 ч после АβО при концентрации, равной 1000 нМ
10 (жизнеспособность: $62,4 \pm 3,5\%$) (фиг. 4).

Выраженное в процентах нейропротективное и антиапоптозное воздействие определяли следующим образом: (жизнеспособность нейронов в обработанной трипентадеканоином группе - жизнеспособность нейронов в обработанной токсинном группей)/(100 - жизнеспособность нейронов в обработанной токсинном группей)×100%.
15 Выраженное в % нейропротективное и антиапоптозное воздействие трипентадеканоина при концентрации, равной 1000 нМ, составляет 88,7%, 52,0%, 22,3% при T0, T3 или T6 соответственно (фиг. 4).

В заключение следует отметить, что результаты показывают, что трипентадеканоин обладает сильным нейропротективным, антиапоптозным и
20 нейровосстанавливающим воздействием по отношению к вызванной посредством АβО нейротоксичности. Трипентадеканоин отличается от гуманина тем, что он является более эффективным, чем гуманин для предохранения нейронов от вызванной посредством АβО гибели.

ПРИМЕР I-4

25 Воздействие трипентадеканоина на обработанные с помощью АβО индуцированные плюрипотентные клетки человека (ИППК) при его одновременном добавлении с АβО или через 3, 6 ч после обработки с помощью АβО

Исследование проводили для определения того, может ли
30 трипентадеканоин предотвратить гибель нейронов в случае нейронов человека, полученных из ИППК, обработанных олигомерами Аβ1-42 (АβО). В этой клеточной модели АβО приводит к весьма значительной степени гибели нейронов, которую можно определить по концентрации нейрон-специфической

энолазы (НСЭ) с использованием анализа ELISA. Трипентадеканоин добавляли в разные моменты времени (одновременно с АβО или после добавления АβО) с целью обнаружения восстанавливающего воздействия.

5 Клетки (предшественники нейронов HIP, GlobalStem, Cat # GSC-4312, Lot # 20010260) помещали в 96-луночные планшеты при плотности, равной 60000 клеток/луночка, и культивировали. Перед проведением экспериментов клеткам в течение 5 недель давали созреть и их выдерживали при 37°C в увлажненной, содержащей 5% CO₂ атмосфере.

10 Клетки инкубировали с разбавителем или с 1 мкМ АβО при отсутствии или в присутствии трипентадеканоина при разных концентрациях (т. е. 10, 100, 1000 и 10000 нМ), добавленного одновременно с АβО (T0), через 3 ч после АβО (T3) или через 6 ч после АβО (T6). Клетки инкубировали в течение 24 ч при конечном объеме, равном 100 мкл/луночка. Для обеспечения положительного контроля клетки обрабатывали аналогичным образом в присутствии 0,1 мкМ HNG (т. е. S14G, вариант пептида гуманина). Кроме того, утрату нейронов определяли путем детектирования нейрон-специфической энолазы (НСЭ) с использованием анализа ELISA в соответствии с инструкциями изготовителя (CloneCloud, Cat # SEA537Hu). Для каждого условия проведения эксперимента получали три экспериментальных результата.

20 ИППК человека обрабатывали с помощью 1,0 мкМ АβО в течение 24 ч. Вызванную посредством АβО нейротоксичность определяли с помощью анализа с использованием НСЭ. Как и ожидалось, инкубирование нейронов с 1,0 мкМ АβО в течение 24 ч приводило к уменьшенной жизнеспособности клеток, составляющей 49,7±5,5%, 37,5±3,0% и 46,9±1,9% в случае планшетов 1, 2 и 3 соответственно.

25 Как и ожидалось, пептид гуманина (HNG, положительный контроль) добавленный при T0, существенно уменьшает вызванную посредством АβО гибель нейронов, при этом жизнеспособность нейронов составляла 85,3±5,6% от значения, полученного для контроля. Добавление HNG через 3 или 6 ч после добавления АβО не предотвращает гибель клеток. Эти полученные в 30 контрольном эксперименте результаты показывают, что: i) как и ожидалось, обеспечивает защиту нейронных клеток только при его одновременном

добавлении с АβО и ii) клетки, обработанные с помощью АβО можно успешно восстановить, это подтверждает правильность системы исследования (фиг. 5).

ИППК обрабатывали трипентадеканоином при разных концентрациях, который добавляли одновременно с АβО (Т0), через 3 ч после АβО (Т3) или
5 через 6 ч после АβО (Т6). Результаты являлись следующими: при всех условиях проведения эксперимента (т. е. Т0, Т3 и Т6) добавление трипентадеканоина обеспечивало зависимое от дозы нейропротективное, нейровосстанавливающее и антиапоптозное воздействие. Трипентадеканоин при концентрации, равной 1000 нМ, предотвращал вызванную посредством АβО гибель нейронов при его
10 одновременном добавлении с АβО (жизнеспособность клеток: $76,7 \pm 2,7\%$). Трипентадеканоин предохранял клетки от вызванной посредством АβО гибели при его добавлении через 3 ч после АβО при концентрации, равной 10000 нМ (жизнеспособность клеток: $94,2 \pm 7,1\%$) и при его добавлении через 6 ч после АβО при концентрации, равной 10000 нМ (жизнеспособность клеток:
15 $88,8 \pm 1,3\%$). Выраженное в % нейропротективное и антиапоптозное воздействие трипентадеканоина при концентрации, равной 10000 нМ, составляет 53,7%, 90,8%, 78,9%, при Т0, Т3 или Т6 соответственно (фиг. 5).

В заключение следует отметить, что результаты показывают, что трипентадеканоин обладает сильным нейропротективным, антиапоптозным и
20 нейровосстанавливающим воздействием по отношению к вызванной посредством АβО нейротоксичности в нейронах человека, полученных из ИППК. Трипентадеканоин отличается от гуманина тем, что в клеточной модели он является более эффективным, чем гуманин для подавления вызванной посредством АβО токсичности.

25 ПРИМЕР I-5

Воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием обработанных несколькими токсинами нейронов первичных нейронов мышей при их добавлении через 3 ч после обработки токсинами

Исследование проводили для определения того, может ли
30 трипентадеканоин предотвратить гибель нейронов в моделях с обработкой несколькими токсинами *in vitro*. Нейропротективное воздействие трипентадеканоина при разных концентрациях исследовали с использованием первичных кортикальных нейронов мышей, обработанных токсинами разных

типов. Трипентадеканоин добавляли через 3 ч (Т3) после добавления токсинов с целью обнаружения восстанавливающего воздействия. Жизнеспособность клеток исследовали с помощью анализа с использованием МТТ после инкубирования клеток с токсинами в течение 24 ч.

5 Кортикальные нейроны, взятые в 16-17 день развития эмбриона, получали из зародышей мышей C57BL6/J, как это описано в примере I-1.

Стабильные препараты олигомеров и фибрилл готовили в соответствии с протоколами, описанными в предшествующем уровне техники. Источниками разных токсинов являлись следующие:

- 10 • A β 1-42 и A β 25-35, выпускающиеся фирмой (ref H1368 и H1192 соответственно).
- Тау-белок человека (2N4R), выпускающийся фирмой Evotec.
- α -Синуклеин человека, выпускающийся фирмой r-Peptide (ref 0101008603).
- Амилин, выпускающийся фирмой Bachem (ref H-7905,1000)
- 15 • Прионный белок₁₁₈₋₁₃₅, выпускающийся фирмой Bachem (ref H-4206 соответственно).

Все эксперименты по обработке проводили трижды в 48-луночных планшетах при разделении 6/7. Клетки инкубировали с разбавителем или с токсинами (при указанных конечных концентрациях) при отсутствии или в

20 присутствии трипентадеканоина при разных концентрациях (100, 1000, 10000 нМ), добавленного через 3 ч после добавления токсинов (Т3). Клетки инкубировали в течение 24 ч при конечном объеме, равном 140 мкл/лунка.

В качестве положительного контроля (добавленного при Т3) использовали 0,1 мкМ HNG (S14G, вариант пептида гуманина), являющийся хорошо

25 известным антиапоптозным пептидом.

Клетки инкубировали в течение 24 ч, затем определяли жизнеспособность с помощью анализа с использованием МТТ. Вкратце, методика заключалась в следующем: клетки инкубировали при 35°C в течение 1 ч с добавлением МТТ (Sigma, Cat # M2128-10G, Lot # МКВН7489V). Для этой цели в каждую лунку

30 добавляли 14 мкл обладающего концентрацией, равной 5 мг/мл, МТТ (солюбилизированного в 3ФФ). После инкубирования среду удаляли и клетки лизировали в 150 мкл ДМСО (диметилсульфоксид) в течение 10 мин и защищали

от света. После полной солюбилизации формазана с помощью спектрофотометра BMG Labtech Fluostar Omega определяли интенсивность поглощения при 570 нм.

Выраженное в процентах нейропротективное и антиапоптозное воздействие определяли следующим образом: (жизнеспособность нейронов в обработанной трипентадеканоином группе - жизнеспособность нейронов в обработанной токсинном группе)/(100 - жизнеспособность нейронов в обработанной токсинном группе)×100%.

- Трипентадеканоин обладает антиапоптозным и нейропротективным воздействием по отношению к фибриллам Aβ1-42 (22,3% при концентрации, равной 10000 нМ) (фиг. 6а) и фибриллам Aβ25-35 (32,1% при концентрации, равной 10000 нМ) (фиг. 6б).

- Трипентадеканоин обладает антиапоптозным и нейропротективным воздействием по отношению к токсичности, вызванной олигомерами тау-белка человека (46,8% при концентрации, равной 10000 нМ) (фиг. 6в), и токсичности, вызванной фибриллами тау-белка (23,1% при концентрации, равной 10000 нМ) (фиг. 6г).

- Трипентадеканоин обладает антиапоптозным и нейропротективным воздействием по отношению к токсичности, вызванной олигомерами альфа-синуклеина человека (фиг. 6д) (45,8% при концентрации, равной 10000 нМ), и вызванной фибриллами альфа-синуклеина (фиг. 6е) (34,0% при концентрации, равной 10000 нМ).

- Трипентадеканоин обладает антиапоптозным и нейропротективным воздействием по отношению к амилину человека в случае исследования и олигомеров (30,8%, 37,3% при концентрации, равной 1000, 10000 нМ соответственно) (фиг. 6ж), и фибрилл (45,3%, 52,6% при концентрации, равной 1000, 10000 нМ соответственно) (фиг. 6з).

- Трипентадеканоин обладает антиапоптозным и нейропротективным воздействием по отношению к токсичности, вызванной олигомерами приона (23,5%, 53,8% при концентрации, равной 1000, 10000 нМ соответственно) (фиг. 6и).

В заключение следует отметить, что трипентадеканоин обладает сильным нейропротективным, нейровосстанавливающим и антиапоптозным воздействием по отношению к нейротоксичности в первичных кортикальных нейронах мышей,

вызванной фибриллами A β 1-42, фибриллами A β 25-35, олигомерами тау-белка человека, фибриллами тау-белка человека, олигомерами альфа-синуклеина человека, фибриллами альфа-синуклеин, олигомерами амилина человека, фибриллами амилина человека и олигомерами приона. Трипентадеканоин
5 отличается от гуманина тем, что он является более эффективным, чем гуманин в этих клеточных моделях для предохранения нейронов от вызванной несколькими токсинами гибели.

ПРИМЕР I-6

Воздействие разных жирных кислот, содержащих нечетное количество
10 атомов углерода, в моделях с использованием обработанных с помощью A β O первичных нейронов мышей при их добавлении за 48 ч до обработки с помощью A β O

Задачей этого исследования являлось выяснение того, существуют ли
какое-либо различия нейропротективного воздействия жирных кислот,
15 содержащих нечетное количество атомов углерода, при использовании первичных кортикальных нейронов мышей, обработанных с помощью A β O. Соединения добавляли за 48 ч до обработки с помощью 1 мкМ A β O, с целью обнаружения предупреждающего воздействия. Жизнеспособность клеток исследовали с помощью анализа с использованием МТТ после инкубирования
20 клеток с A β O в течение 24 ч.

Кортикальные нейроны, взятые в 16-17 день развития эмбриона, получали из зародышей мышей C57BL6/J, как это описано в примере I-1.

Все эксперименты по обработке проводили трижды в 48-луночных
планшетах. Клетки инкубировали с разбавителем или с 1 мкМ A β O при
25 отсутствии или в присутствии разных липидов при указанных конечных концентрациях, добавленных за 48 ч до добавления A β O. Клетки инкубировали с A β O в течение 24 ч при конечном объеме, равном 140 мкл/лунка.

Для обеспечения положительного контроля клетки обрабатывали
аналогичным образом (за 48 ч до добавления A β O) в присутствии 0,05 мкМ ДГК.

30 После обработки с помощью A β O определяли жизнеспособность с помощью анализа с использованием МТТ. Вкратце, методика заключалась в следующем: клетки инкубировали при 35°C в течение 1 ч с добавлением МТТ (Sigma, Cat # M2128-10G, Lot # MKBH7489V). Для этой цели в каждую лунку

добавляли 14 мкл обладающего концентрацией, равной 5 мг/мл, МТТ (солюбилизованного в 3ФФ). После инкубирования среду удаляли и клетки лизировали в 150 мкл ДМСО в течение 10 мин и защищали от света. После полной солюбилизации формазана определяли интенсивность поглощения при 570 нм.

Первичные кортикальные нейроны мышей обрабатывали в течение 24 ч разбавителем или с помощью 1 мкМ олигомеров A β 1-42. Вызванную посредством A β O нейротоксичность исследовали с помощью анализа с использованием МТТ. Как и ожидалось, инкубирование клеток с A β O в течение 24 ч приводило к уменьшению жизнеспособности клеток, составляющей 59,9 $\pm$ 1,7% от значения, полученного для контроля (фиг. 7).

Как и ожидалось, предварительное инкубирование клеток с 50 нМ ДГК предотвращало вызванную посредством A β O гибель нейронов. В действительности, первичные нейроны, предварительно инкубированные с 50 нМ ДГК в течение 48 ч и обработанные с помощью 1 мкМ A β O, обладали оставшейся жизнеспособностью клеток, составляющей 90,9 $\pm$ 3,1% от значения, полученного для контроля.

В заключение следует отметить, что проводимое в течение 48 ч предварительное инкубирование клеток с липидами, содержащими нечетное количество атомов углерода, GG05, GG07 или GG09, обеспечивало независимое от дозы нейропротективное воздействие при концентрациях, равных 0,01 и 0,1 мкМ, но не обеспечивало нейропротективное воздействие при концентрации, равной 1 мкМ (фиг. 7).

Названия и обозначения выбранных жирных кислот являются следующими:

Обозначение соединения в исследовании	Название	Количество атомов углерода	Нейропротективное воздействие (0,01 мкМ)	Нейропротективное воздействие (0,1 мкМ)
GG05	пентадекановая кислота	15	21,9%	14,0%
GG07	гептадекановая кислота	17	27,4%	21,4%
GG09	нонадекановая кислота	19	31,2%	25,9%

ПРИМЕР I-7

Воздействие трипентадеканоина в моделях с использованием обработанных камптотецином первичных нейронов мышей при его добавлении за 48 ч до обработки камптотецином

Нейропротективное воздействие трипентадеканоина при разных концентрациях исследовали с использованием первичных кортикальных нейронов мышей, обработанных камптотецином, который является цитотоксическим хинолиновым алкалоидом, который ингибирует фермент ДНК-топоизомеразу I (topo I).

Кортикальные нейроны, взятые в 16-17 день развития эмбриона, получали из зародышей мышей C57BL6/J, как это описано в примере I-1.

Камптотецин приобретали у фирмы Sigma, (ref C9911 - (S)-(+)-камптотецин).

Первичные нейроны мышей инкубировали с разбавителем или с токсинами при отсутствии или в присутствии трипентадеканоина при разных концентрациях, добавленного за 48 ч до обработки токсином. После добавления 1 мкМ камптотецина клетки дополнительно инкубировали в течение 24 ч при конечном объеме, равном 140 мкл/лунка.

Как и ожидалось, инкубирование клеток с 1 мкМ камптотецина в течение 24 ч приводило к уменьшению жизнеспособности клеток, составляющей $57,7 \pm 1,6\%$ от значения, полученного для контроля. Предварительное инкубирование с трипентадеканоином за 48 ч до обработки камптотецином обеспечивало зависимое от дозы нейропротективное воздействие (кривая колоколообразной формы) при максимальном воздействии при дозах, равных 10 и 100 нМ, обеспечивающих жизнеспособность клеток, составляющую $73,5 \pm 1,5\%$ и $73,4 \pm 5,9\%$ от значения, полученного для контроля, соответственно. Нейропротективное и антиапоптозное воздействие трипентадеканоина при концентрациях, равных 10 нМ и 100 нМ, составляет 37,3% и 37,2% соответственно (фиг. 8).

В заключение следует отметить, что результаты показывают, что трипентадеканоин обеспечивает защиту от вызванной камптотецином гибели нейронов.

ПРИМЕР I-8

Воздействие трипентадеканоина на возрастную агрегацию белков в *Saccharomyces cerevisiae*

Уровень техники: В большинстве организмов старение связано с накоплением поврежденных и неправильно уложенных белков. Результаты
5 первых исследований, проведенных группой Thomas Nyström, показали, что это также происходит в случае почкующихся дрожжей (Aguilaniu, et al. 2003 14;299(5613):1751-3). Карбонилированные белки накапливаются в старых родительских клетках дрожжей. Интересным является тот факт, что эти, карбонилированные белки поставляют белок-деагрегазу Hsp104. Hsp104
10 представляет собой гексамерную АТФазу (аденозинтрифосфатаза), связанный с различными клеточными функциями белок (AAA+) и транслоказу (Sweeny EA, Shorter J. J Mol Biol. 2016;428(9 PtB):1870-85). Hsp104 связывает гидролиз АТФ для разборки и реактивации белков, захваченных с образованием растворимых олигомеров предшественника амилоида, разбирает агрегаты белков и
15 стабильные конформеры амилоидов или приона. HSP104 образуется эндогенно вследствие агрегации неправильно уложенных белков в старых клетках.

Задача: Исследование воздействия трипентадеканоина на образование и поддержание возрастной агрегации белков в системе почкующихся дрожжей.

Методики: В старых дрожжевых клетках возрастная агрегация белков
20 приводит к образованию особого набора шаперонов и сошаперонов и поэтому их можно легко визуализировать под микроскопом. Hsp104 экспрессируется эндогенно при слиянии с меткой зеленого флуоресцентного белка (Hsp104- ЗФБ) и образует фокус в этих клетках (фиг. 9а).

Для исследования воздействия на образования возрастных фокусов Hsp104-
25 ЗФБ получали старые клетки и их культивировали в присутствии трипентадеканоина (1 мкМ, 10 мкМ и 30 мкМ), этанола (0,3%, только разбавитель) или без проведения какой-либо обработки. Необработанные молодые клетки получали путем простого экспоненциального роста.

Возраст определяли путем окрашивания почечных рубцов флуоресцентным
30 осветителем 28. При всех условиях проведения эксперимента старые клетки обладали сходным распределением по возрасту при среднем возрасте, составляющем 10 поколений (n>73 клеток). (фиг. 9b).

Большинство старых клеток, необработанных или обработанных только разбавителем, включали один фокус Hsp104-3ФБ ($68,2 \pm 3,7\%$ и $58,7 \pm 10,6\%$ клеток соответственно). Обработка клеток трипентадеканоином при концентрации, равной 10 мкМ или 30 мкМ, приводила к уменьшению содержания клеток, включающих фокус Hsp104-3ФБ ($37,5 \pm 6,0\%$ и $34,3 \pm 13,7\%$ соответственно, $P < 0,001$). Обработка трипентадеканоином при концентрации, равной 1 мкМ, приводила к уменьшению содержания клеток, включающих фокус Hsp104-3ФБ, однако это уменьшения не являлось статистически значимым ($46,2 \pm 4,8\%$, $P > 0,05$).

Поскольку Hsp104 относится к классу белков, которые противодействуют и направляют агрегацию белков на образование одного отложения белка, при всех условиях проведения эксперимента определяли концентрацию Hsp104-3ФБ в старых клетках. Интенсивность флуоресценции Hsp104-3ФБ в старых клетках была значительно выше, чем в молодых клетках. Однако трипентадеканоин приводил к снижению увеличения интенсивности флуоресценции. Это означает, что в клетках, обработанных этими соединениями, концентрация Hsp104-3ФБ была меньшей. Интенсивность флуоресценции Hsp104-3ФБ является более высокой при более низкой концентрации трипентадеканоина (1 и 10 мкМ), чем при самой высокой концентрации (30 мкМ), это находится в соответствии с воздействием этих обработок на выраженное в процентах количество клеток, которые включают фокус Hsp104-3ФБ (фиг. 9d).

В заключение следует отметить, что трипентадеканоин обладает сильным воздействием при предупреждении и/или устранении возрастной агрегации белков во время нормального старения дрожжевых клеток.

ПРИМЕРЫ (II): ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКТ

Трипентадеканоин является природным липидом. Пациенты, описанные в примерах II, страдающие неизлечимыми заболеваниями и не подвергающиеся какому-либо эффективному лечению, добровольно потребляли функциональный пищевой продукт, который содержит трипентадеканоин.

ПРИМЕР II-1

Этот случай относится к пациенту мужского пола в возрасте 48 лет. На протяжении 9 лет у него диагностирована первичная болезнь Паркинсона, сопровождающаяся дрожанием, ригидностью, замедленным темпом движений и

затруднениями с ходьбой. В течение 8 лет его лечили леводопой и тригексифенидилом, которые сначала оказывали воздействие, но постепенно воздействие прекращалось. Поскольку лекарственные средства являлись неэффективными, 3 года назад его поместили на лечение с использованием микроэлектродов для глубокой стимуляции головного мозга с целью смягчения моторных симптомов. У него все еще наблюдались симптомы аномального дрожания ног, ригидности, замедленного темпа движений и затруднений с ходьбой. Он потреблял форму функционального пищевого продукта, содержащего трипентадеканоин, при дозе, равной примерно 10 мг/сутки. Примерно через 1 неделю его аномальное дрожание ног уменьшилось примерно на 2 недели. Затем по некоторым причинам он перестал принимать продукт, затем снова начал и принимал в течение половины месяца и произошло повторное ослабление его симптомов.

ПРИМЕР II-2

Этот случай относится к пациенту мужского пола в возрасте 49 лет. Ему диагностировали церебеллярную атрофию со спазмами конечностей и он находился в постели парализованным и нуждался в помощи медицинской сестры в течение 24 ч в сутки. Он не мог улыбаться или говорить, не мог общаться с другими людьми. Если люди говорили с ним, у него не менялось выражение лица. Он потреблял форму функционального пищевого продукта, содержащего трипентадеканоин, при дозе, равной примерно 10 мг/сутки. Примерно через 1 месяц он начал улыбаться и выражение его лица менялось и он даже был склонен разговаривать, если люди разговаривали с ним.

ПРИМЕР II-3

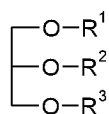
Этот случай относится к пациенту мужского пола, родившемуся 22 сентября 1959 г. В декабре 2015 г. он получил тяжелые переломы позвоночника в грудном и поясничном отделах позвоночника вследствие случайного падения со здания высотой 10 м. В то время он не мог ходить, не мог сидеть, находился в постели парализованным, утратил чувствительность в нижних частях ног и страдал сильными болями в поясничной области. Примерно через 6 месяцев у него наступило незначительно улучшение и он мог сидеть в течение примерно 1 ч за один раз, однако другие симптомы сохранялись. На основании результатов, полученные с помощью КТ (компьютерная томография), был поставлен

следующий диагноз: "сложный взрывной перелом со сжатием высшей концевой пластинки T11 тела позвоночника с линией перелома, распространяющейся на заднюю кору, а также отрывной перелом передней поясничной коры с уменьшением высоты примерно на 40-50% при ретропульсии костного материала в стеноз позвоночного канала, в особенности, на уровне пластины T10-T11".

Он потреблял форму функционального пищевого продукта, содержащего трипентадеканоин, при дозе, равной примерно 20 мг/сутки. После принятия трипентадеканоина в день 1 он ощутил поток тепла во всей позвоночной области (в особенности, в поясничной области). Примерно за 10 дней у него произошло улучшение следующих симптомов: 1) сила оставшихся болей в пояснице уменьшилась и составила 40% от силы боли, ощущаемой до принятия трипентадеканоина; 2) он мог сидеть в течение вплоть до 2 ч за один раз в отличие от лишь 1 ч за один раз до принятия трипентадеканоина. Кроме того, он часто ощущал поток тепла в его позвоночной области и в нижней части его ног он ощущал меньшее количество спазмов, чем ранее.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

в которой R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4 обозначает

- ($\text{C}_8\text{--C}_{20}$) алкил, который необязательно является моно-, ди- или тризамещенным с помощью ОН, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, F или Cl; или

- ($\text{C}_8\text{--C}_{20}$) алкенил, содержащий 1, 2 или 3 двойные связи;

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4 обозначает ($\text{C}_8\text{--C}_{20}$)алкил, содержащий четное количество атомов углерода; или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства для человека и/или животных.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, в которой R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей Н и по меньшей мере один $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4 обозначает ($\text{C}_8\text{--C}_{20}$)алкил, содержащий четное количество атомов углерода, для применения в качестве лекарственного средства для человека и/или животных.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или 2, в которой R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, включающей $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4 обозначает ($\text{C}_8\text{--C}_{20}$)алкил, содержащий четное количество атомов углерода; для применения в качестве лекарственного средства для человека и/или животных.

4. Соединение формулы (I) по п. 1 или 2, в которой один или два из R^1 , R^2 и R^3 обозначают Н и другой (другие) обозначает/обозначают $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, где R^4 обозначает C_{12} -алкил, C_{14} -алкил, C_{16} -алкил, C_{18} -алкил или C_{20} -алкил, для применения в качестве лекарственного средства для человека и/или животных.

5. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-3, в которой R^1 , R^2 и R^3 обозначают $-C(O)R^4$, где R^4 обозначает C_{14} -алкил, для применения в качестве лекарственного средства для человека и/или животных.

5 6. Метаболит или пролекарство соединения формулы (I) по п. 4, где метаболит или пролекарство представляет собой $HO-C(O)C_{12}$ -алкил, $HO-C(O)C_{14}$ -алкил, $HO-C(O)C_{16}$ -алкил, $HO-C(O)C_{18}$ -алкил или $HO-C(O)C_{20}$ -алкил, для применения в качестве лекарственного средства для человека и/или животных.

10 7. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, для применения для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, дегенеративных заболеваний сетчатки или зрительного нерва, демиелинизирующих заболеваний, нейромышечных нарушений и мышечной дистрофии, удара, повреждения головного мозга или спинномозгового нерва, 15 нарушений черепного нерва или припадков, связанных с амилоидом заболеваний; и для применения для замедления старения или увеличения продолжительности жизни и улучшения функции головного мозга.

20 8. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, для применения для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, которые выбраны из группы, включающей боковой амиотрофический склероз (БАС), слабоумие с тельцами Леви (СТЛ), лобно-височное слабоумие (ЛВС) и атрофию 25 головного мозга.

25 9. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, для применения для лечения и/или предупреждения дегенеративных заболеваний зрительного нерва и сетчатки, которые выбраны из группы, включающей атрофию зрительного 30 нерва, наследственную оптическую нейропатию Лебера (НОНЛ), доминантную оптическую атрофию (ДОА), возрастную дегенерацию желтого пятна, глаукому и пигментную дегенерацию сетчатки.

10. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, для применения для лечения и/или предупреждения демиелинизирующих заболеваний, которые

выбраны из группы, включающей адренолейкодистрофию, рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ОВДП), хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП), синдром Гийена-Барре, энцефалит, вызванный

5 вирусом Зика, или связанный с ним, паралич черепного нерва, нейромиелит зрительного нерва (НЗН), острый рассеянный энцефаломиелит, острый некротический геморрагический энцефалит, концентрический склероз, диффузный склероз, метахроматическую лейкодистрофию, лейкодистрофию шарообразных клеток, губчатую дегенерацию центральной нервной системы,

10 адренолейкодистрофию, синдром Перри, болезнь Александра, вызванную радиационным поражением лейкоэнцефалопатию, гипоксическую лейкоэнцефалопатию, перивентрикулярную лейкомаляцию, артериосклеротическую энцефалопатию коры головного мозга, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и синдром

15 центрального понтинного миелиолиза.

11. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, для применения для лечения и/или предупреждения нейромышечных нарушений и заболеваний, связанных с мышечной дистрофией, которые выбраны из группы, включающей

20 злокачественную миастению, синдром Ламберта-Итона, мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Беккера, плече-лопаточно-лицевую миопатию, миотоническую дистрофию, болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ).

12. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, для применения для

25 лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с неврологическим повреждением, или смешанных неврологических заболеваний, выбранных из группы, включающей удар, острое или хроническое повреждение головного мозга или повреждение спинномозгового нерва, нарушения центральной нервной системы и припадки.

30 13. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, для применения для лечения и/или предупреждения связанных с амилоидом заболеваний; которые выбраны из группы, включающей диабет, амилоидоз сердца, первичный

амилоидоз, наследственный амилоидоз, старческий системный амилоидоз (ССА), вторичный амилоидоз и связанный с гемодиализом амилоидоз.

5 14. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6 для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний по п.п. 7-13, где доза для лечения составляет от 1 до 1000 мг/сутки.

10 15. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6 для применения для лечения и/или предупреждения болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Гентингтона (БГ), слабоумия и болезни Крейтцфельда-Якоба, где доза для лечения составляет от 1 до 1000 мг/сутки.

15 16. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, для применения в качестве лекарственного средства для животных, где доза для лечения составляет от 1 до 100 мг/кг/сутки.

20 17. Фармацевтическая композиция, для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний по п.п. 7-13 и 15, где композиция содержит соединение формулы (I) по п.п. 1-6 и фармацевтически приемлемый носитель.

25 18. Применение соединения формулы (I) по любому из п.п. 1-6 для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний по п.п. 7-13 и 15.

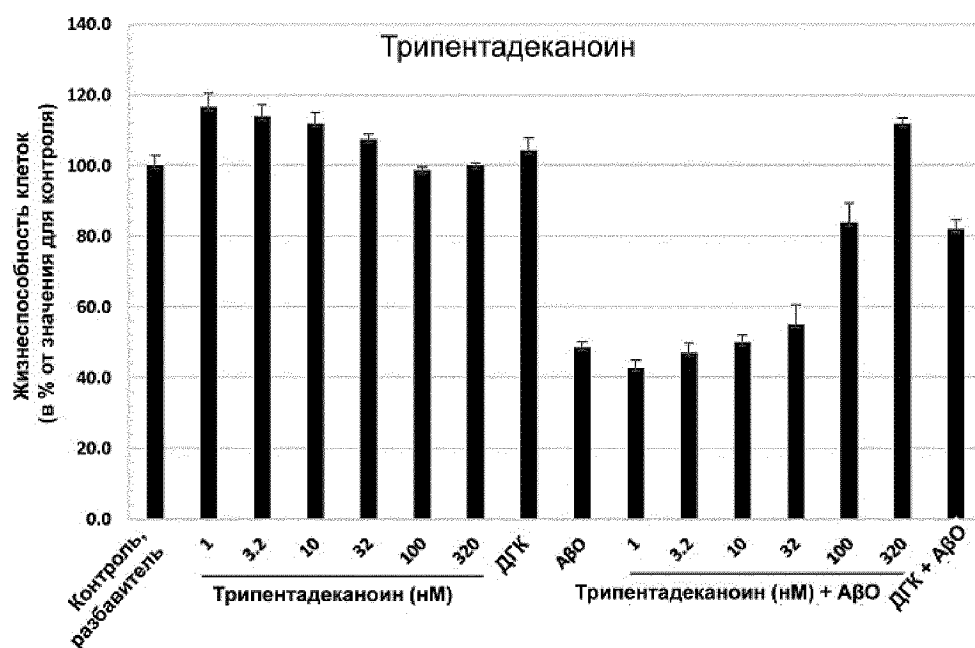
19. Способ лечения и/или предупреждения заболеваний и патологических состояний по п.п. 7-13 и 15, включающий введение пациенту соединения формулы (I) по любому из п.п. 1-6 в эффективном количестве.

30 20. Применение соединения формулы (I) по любому из п.п. 1-6 в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека и/или животного.

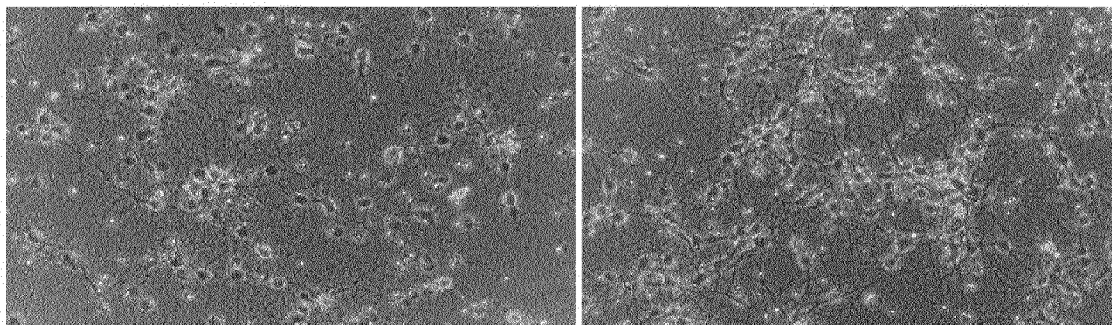
21. Применение соединения формулы (I) по любому из п.п. 1-6 в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для человека, где доза составляет от 1 мкг (микрограмм)/сутки до 50 мг/сутки.

5 22. Применение соединения формулы (I) по любому из п.п. 1-6 в качестве функционального пищевого продукта или пищевой добавки, предназначенной для животных, где доза составляет от 1 до 100 мг/кг/сутки.

Фиг. 1

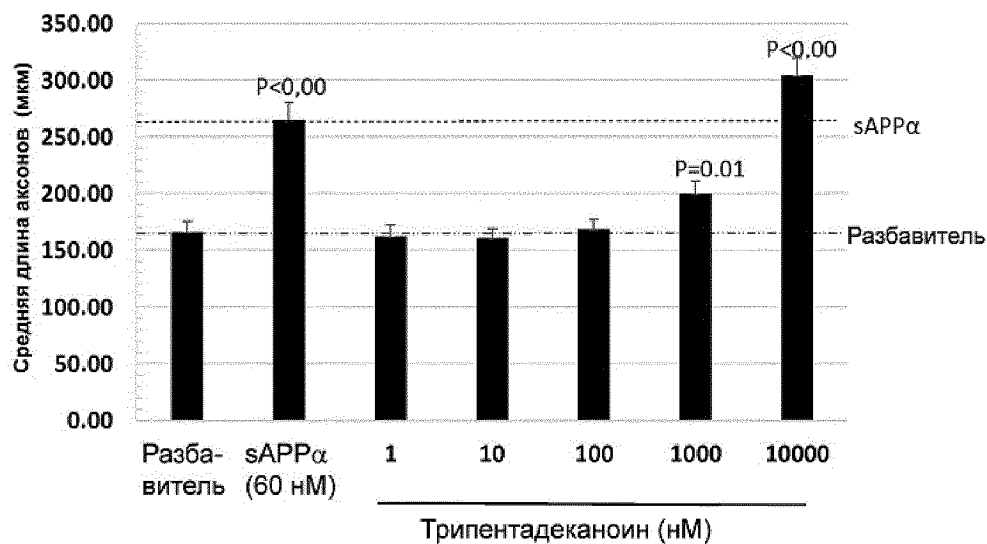


Фиг. 2

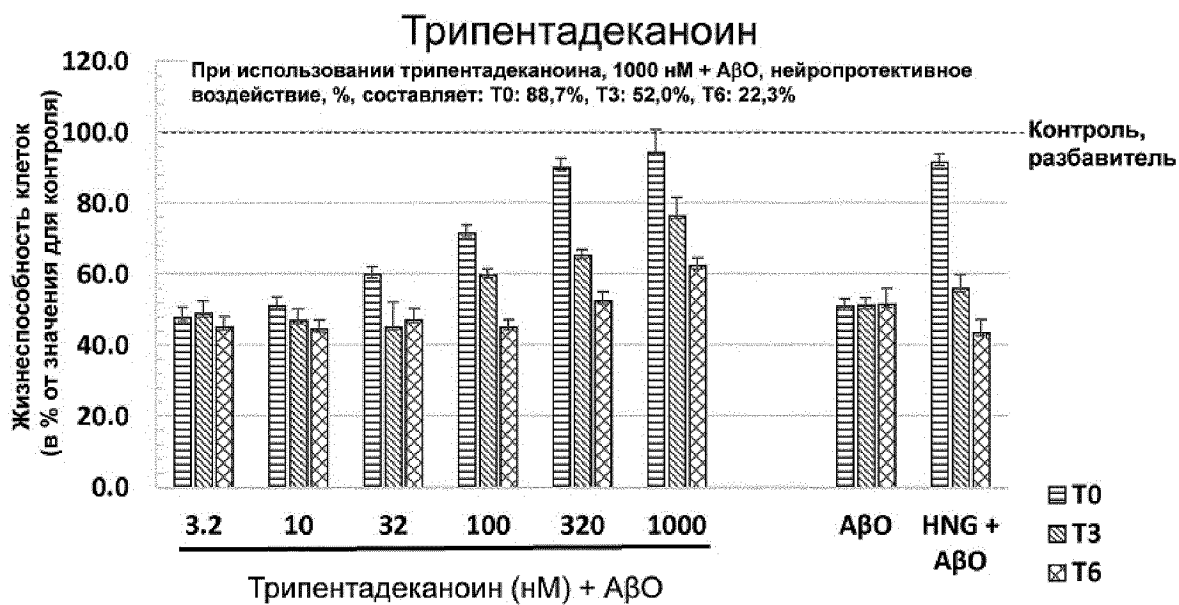


Слева: контроль AβO; справа: трипентадеканоин при концентрации, равной 320 нМ, добавлен за 48 ч до добавления AβO

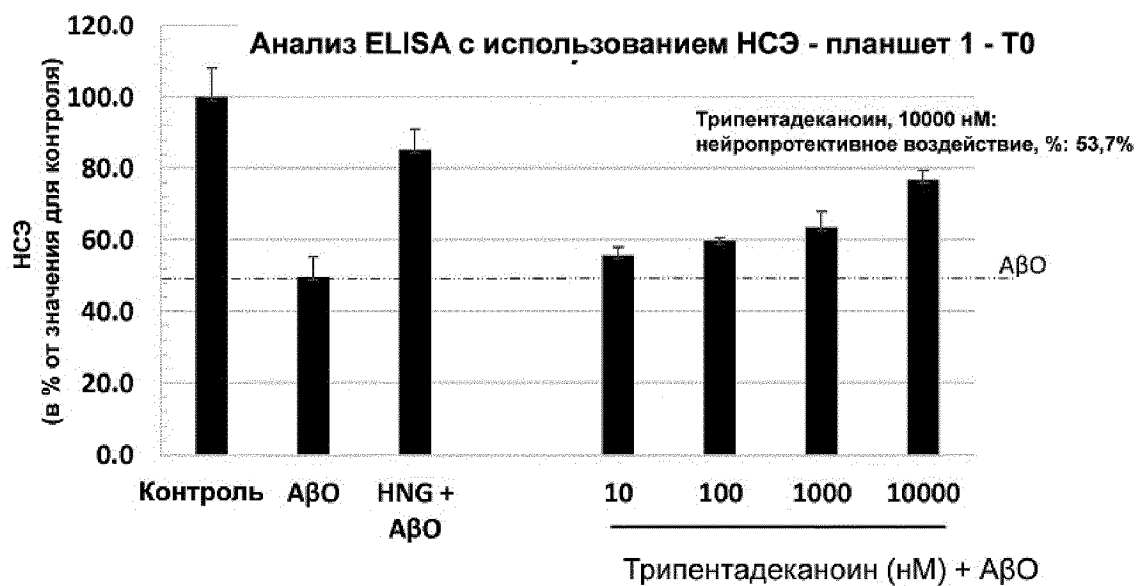
Фиг. 3



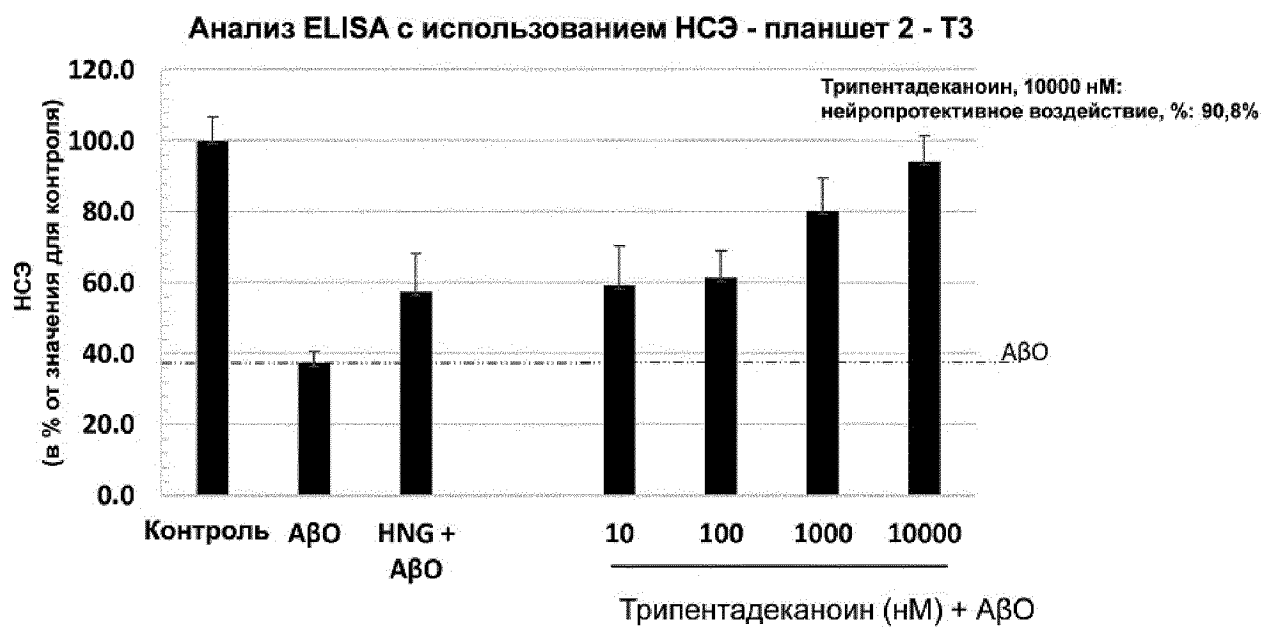
Фиг. 4



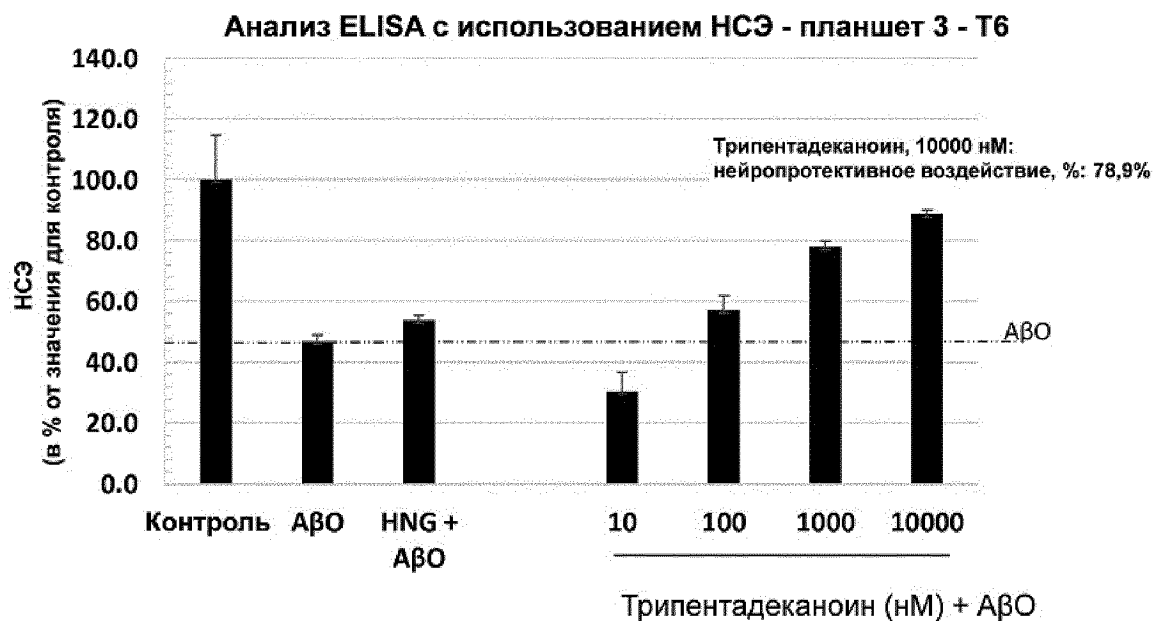
Фиг. 5а



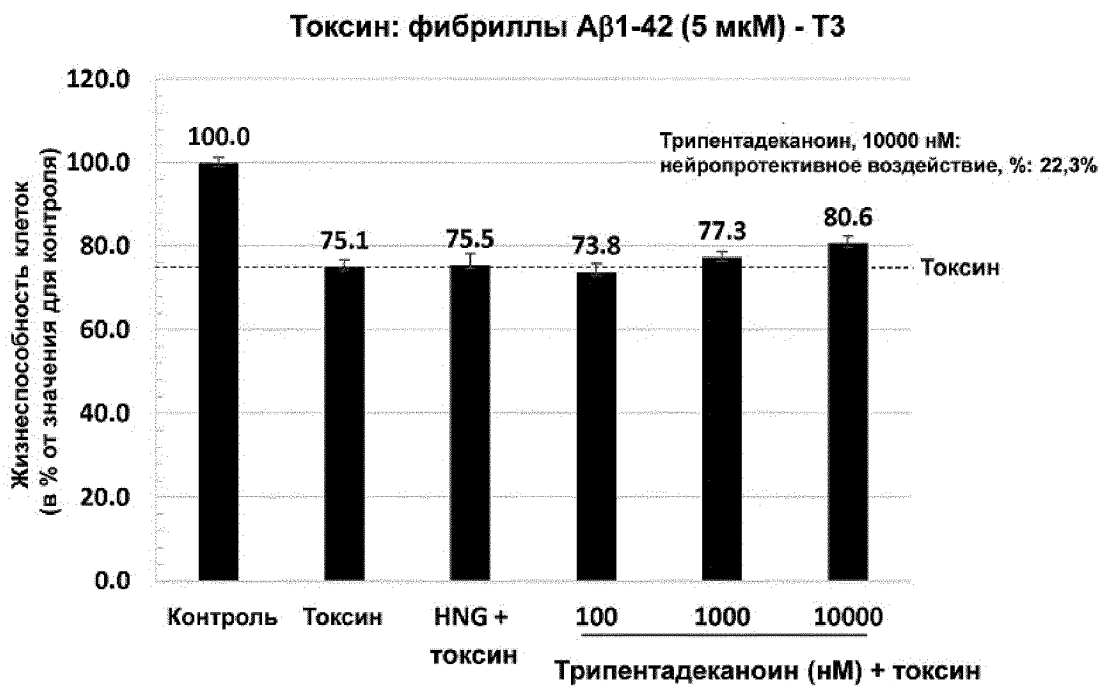
Фиг. 5б



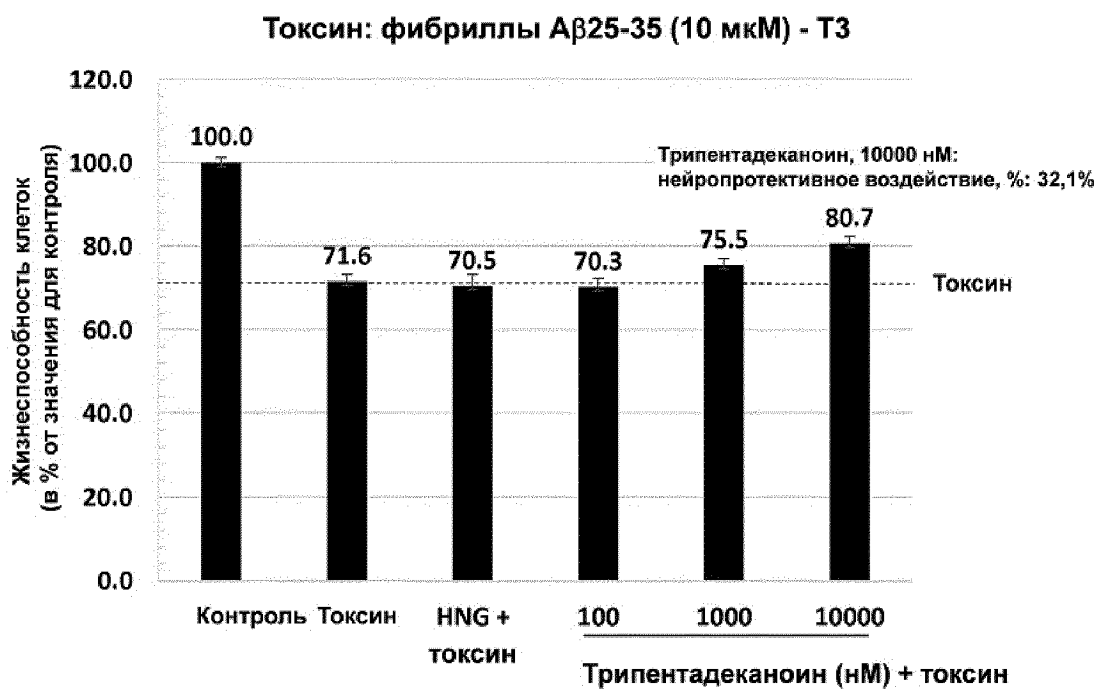
Фиг. 5в



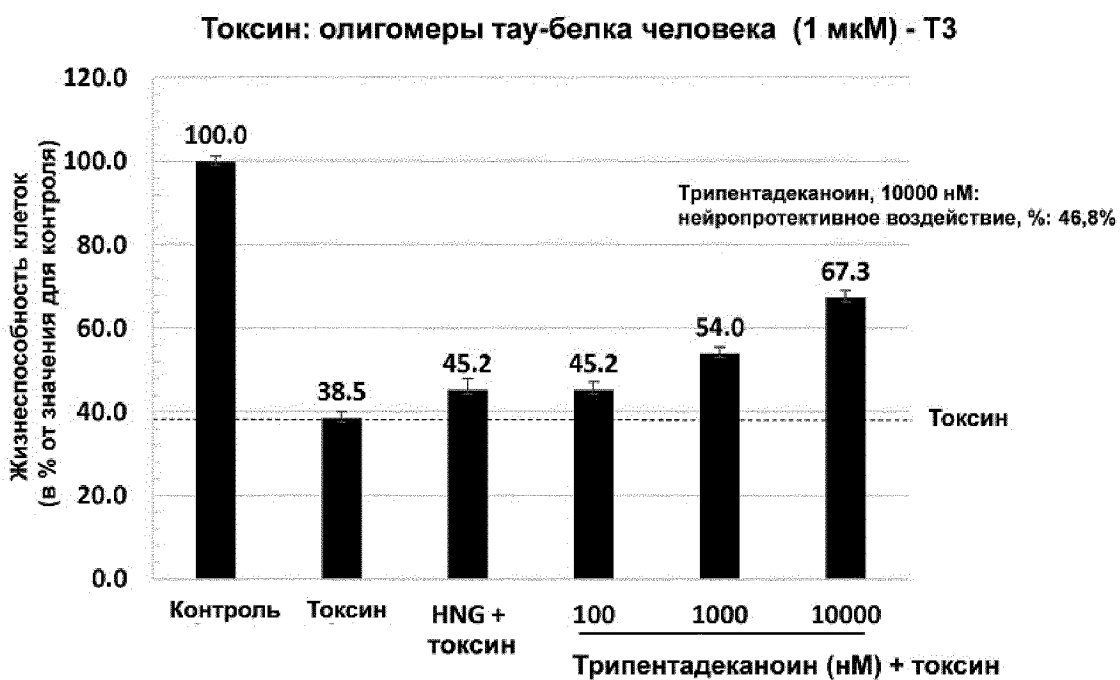
Фиг. 6а



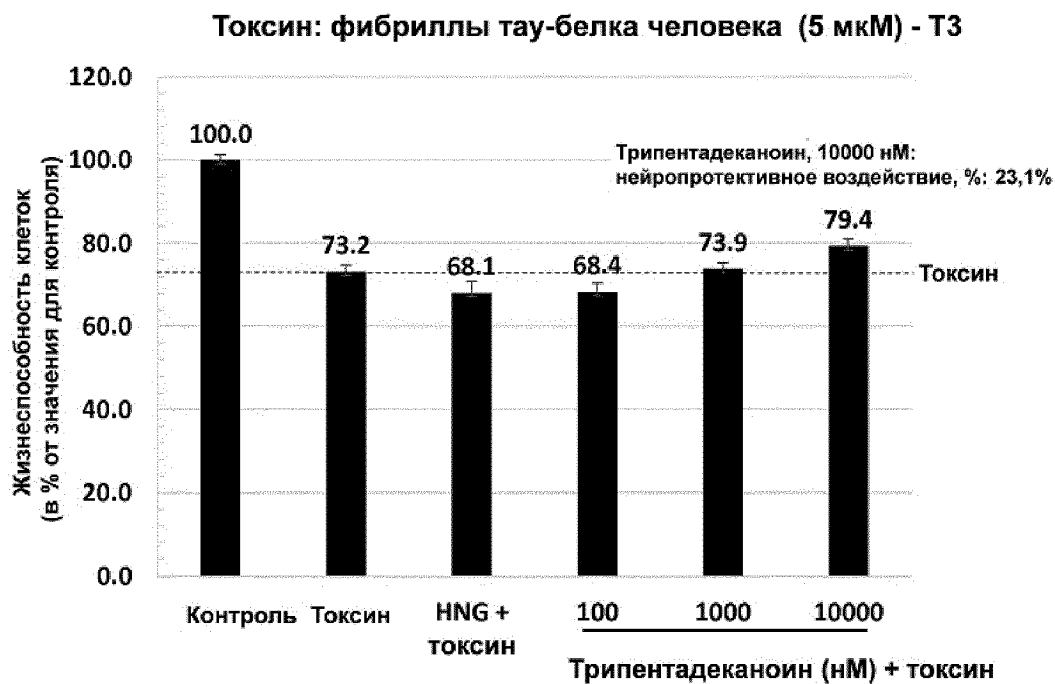
Фиг. 6б



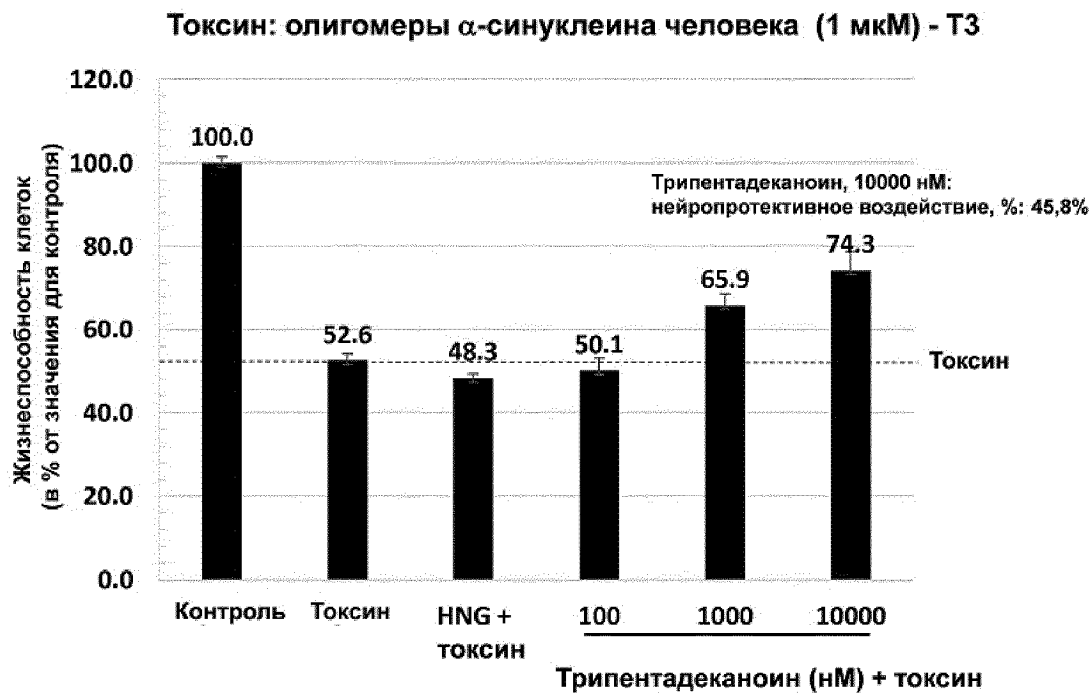
Фиг. 6в



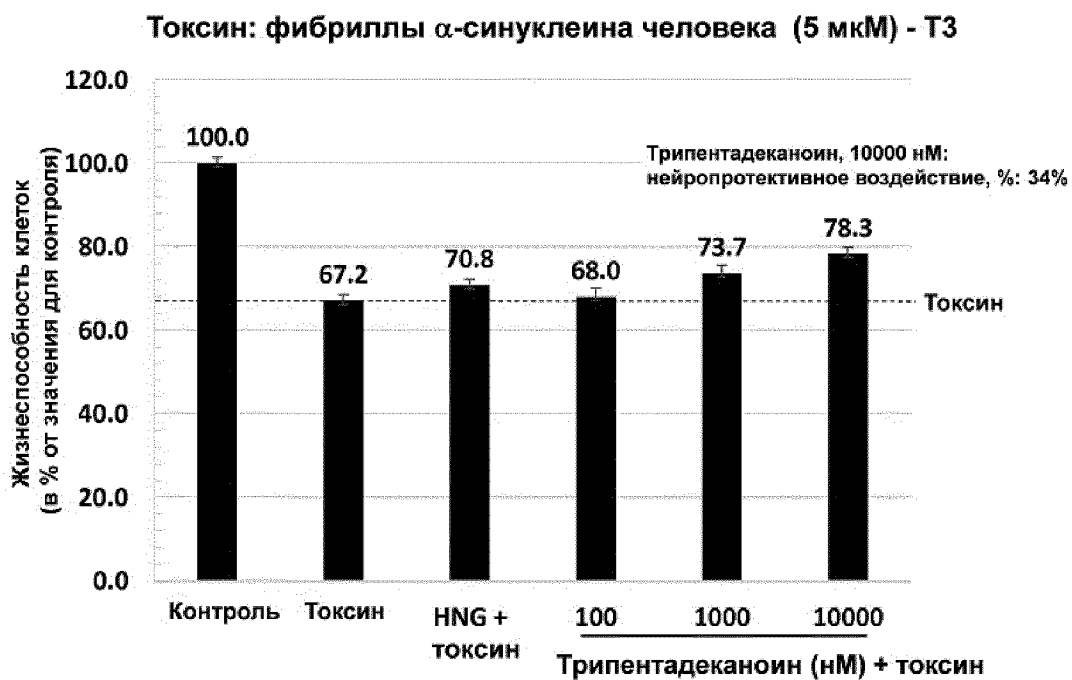
Фиг. 6г



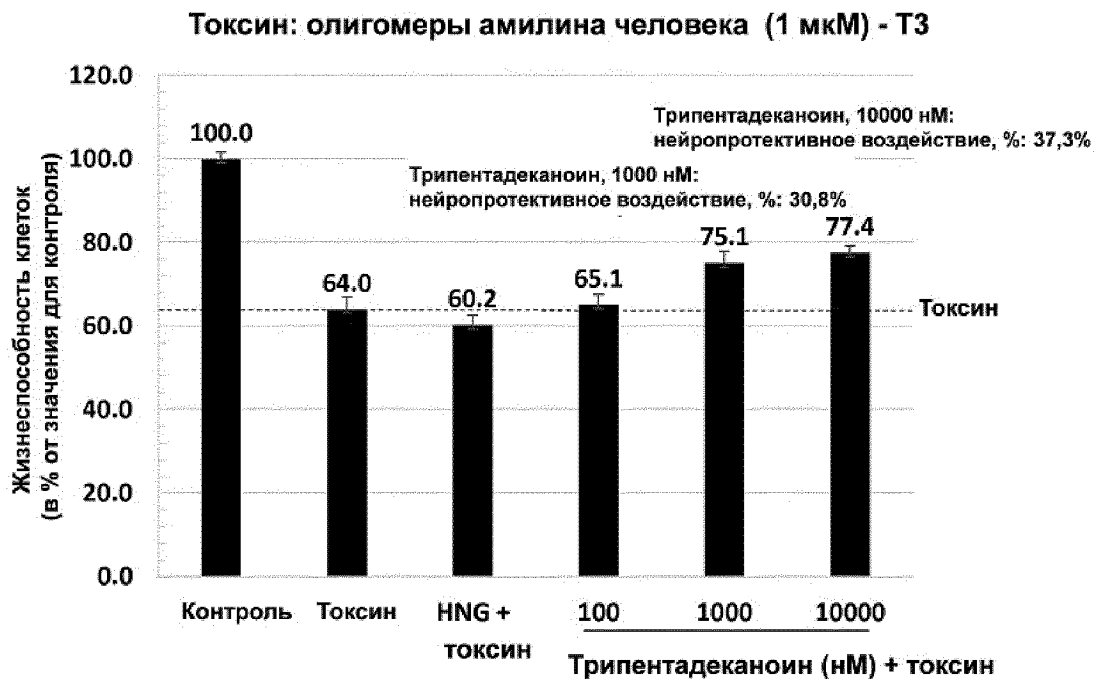
Фиг. 6д



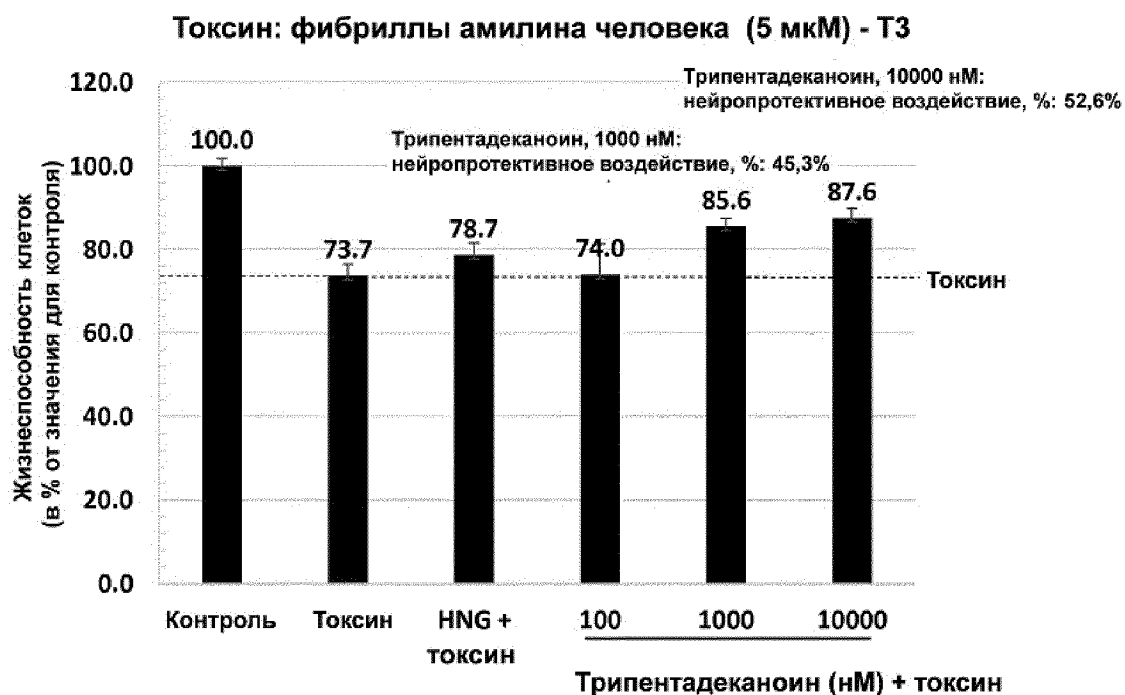
Фиг. 6е



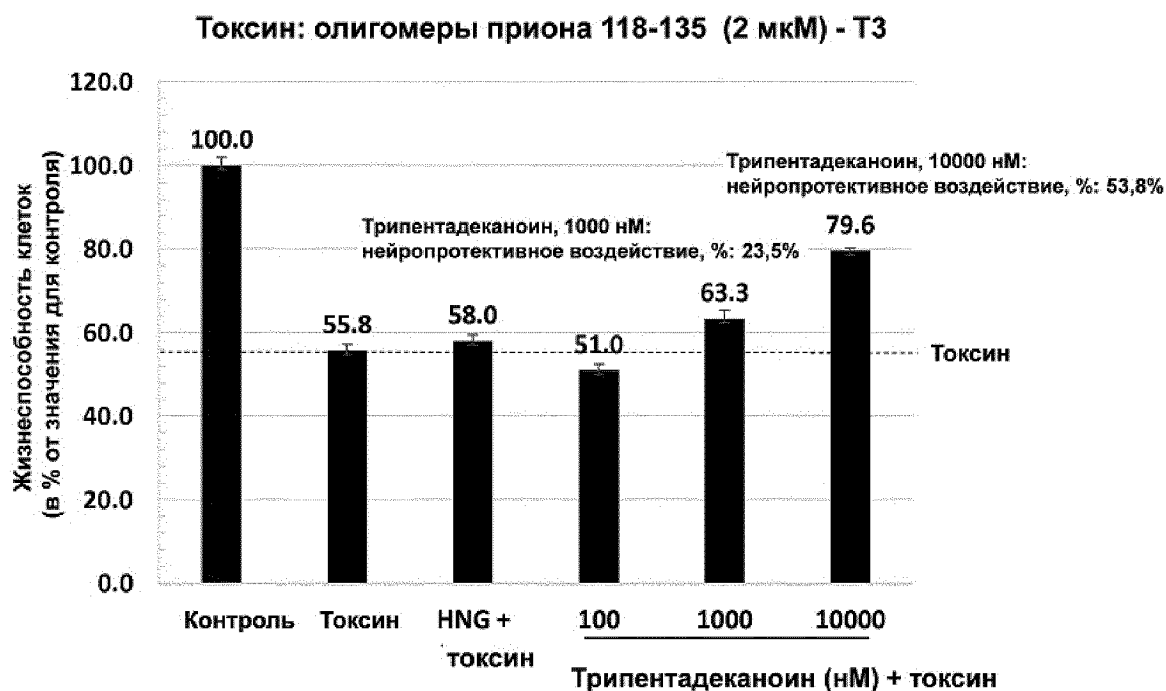
Фиг. 6ж



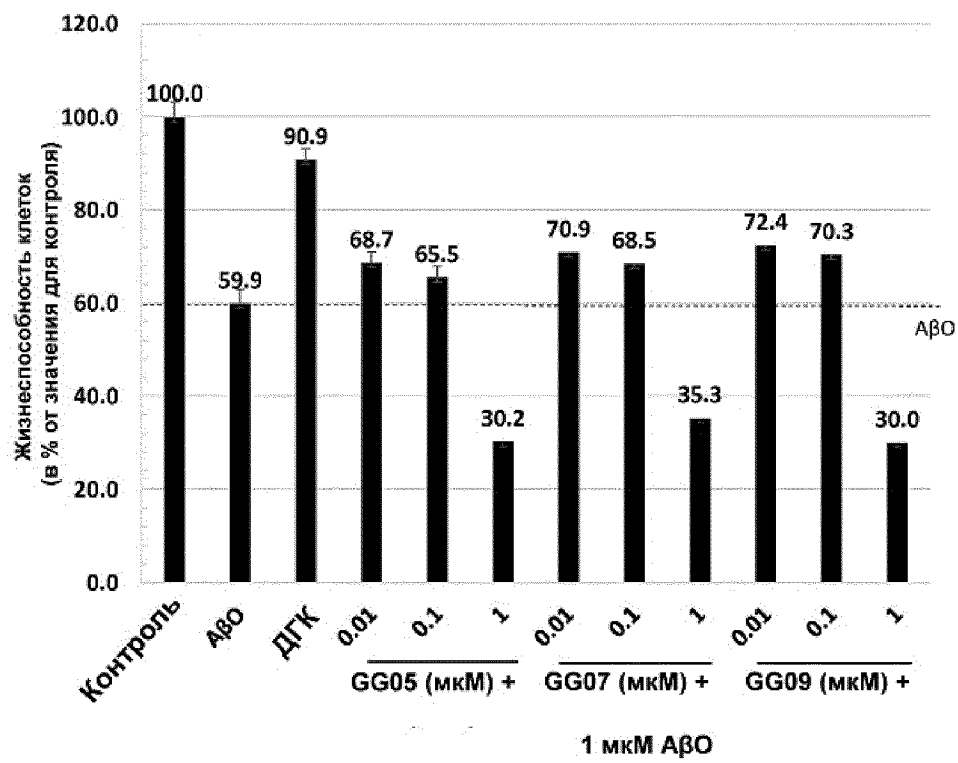
Фиг. 6з



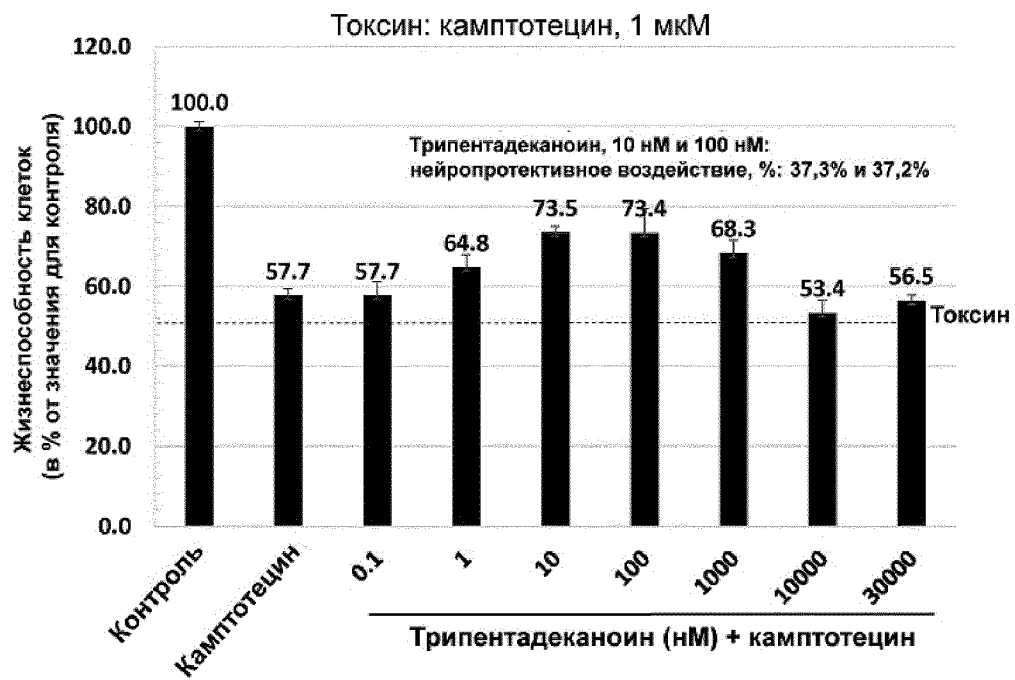
Фиг. 6и



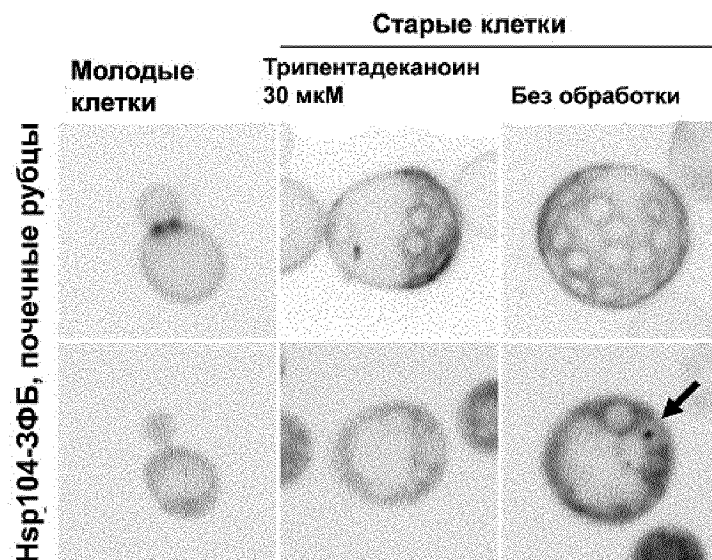
Фиг. 7



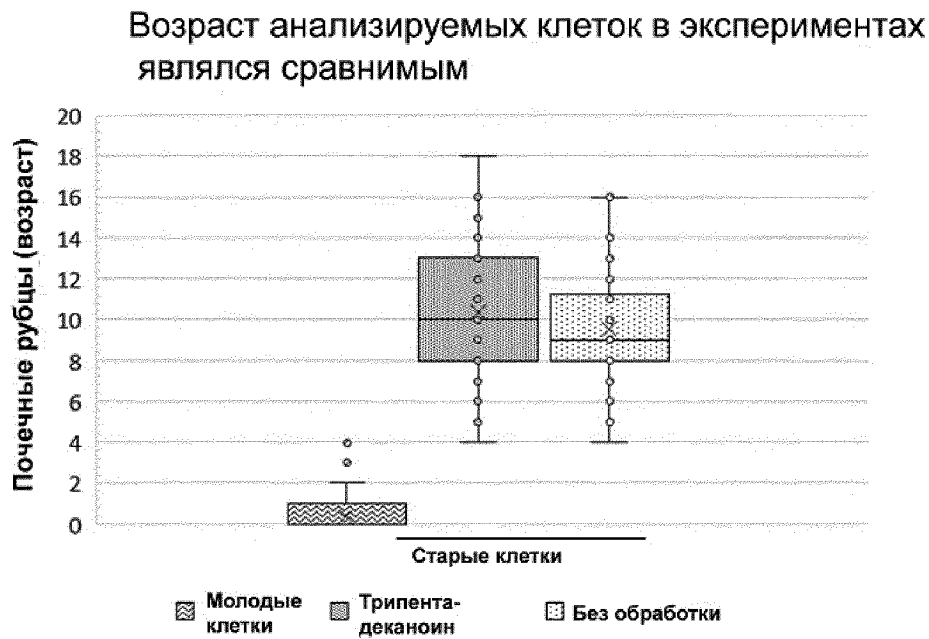
Фиг. 8



Фиг. 9а



Фиг. 9б



Фиг. 9в



Фиг. 9г

