(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092184 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.31

(22) Дата подачи заявки
2016.03.16

(51) Int. Cl. ***A61P 3/04*** (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА НЕЙРОКИНИНА-3 ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИЛИ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИЗЛИШНИХ ЖИРОВЫХ ОТЛОЖЕНИЙ НА ТЕЛЕ

(31) **15159296.1; 15193513.7**
(32) **2015.03.16; 2015.11.06**
(33) **EP**
(62) **201791901; 2016.03.16**
(71) Заявитель:
ОГЕДА СА (BE)

(72) Изобретатель:
Ховейда Хамид, Фрейзер Грэм (BE)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к применению антагонистов рецептора нейрокинина-3 (NK3R) для терапевтического лечения патологических излишних жировых отложений на теле и/или предотвращения прибавления жировых отложений на теле у пациентов. Также настоящее изобретение относится к косметологическому способу для стимулирования потери избытка жировых отложений на теле, согласно которому вводят антагонист рецептора NK-3.

202092184 A2

202092184 A2

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА НЕЙРОКИНИНА-3 ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИЛИ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИЗЛИШНИХ ЖИРОВЫХ ОТЛОЖЕНИЙ НА ТЕЛЕ

Настоящая заявка выделена из заявки № 201791901 на выдачу евразийского патента на изобретение, поданной 16.03.2016 г., с испрашиванием приоритета по дате подачи заявок EP 15159296.1 и EP 15193513.7 поданных 16.03.2015 г. и 06.11.2015 г. соответственно.

Область техники

Настоящее изобретение относится к области продуктов, предназначенных для лечения излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела, особенно для лечения излишних жировых отложений на теле и/или предотвращения прибавления жировых отложений на теле. Также настоящее изобретение относится к косметологическому способу улучшения или коррекции фигуры и/или стимулирования потери избыточного веса тела, особенно стимулирования потери излишних жировых отложений на теле.

Особенно изобретение относится к применению антагонистов рецептора нейрокинина-3 (NK-3, от англ. "neurokinin-3") (также называемых антагонистами NK3R) для терапевтического или косметологического лечения излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела, предпочтительно для терапевтического лечения излишних жировых отложений на теле и/или предотвращения прибавления жировых отложений на теле у пациентов. А именно, изобретение относится к применению для уменьшения жировых отложений на теле и/или предотвращения прибавления жировых отложений селективных антагонистов NK3R или их фармакологически приемлемых солей или сольватов, ранее описанных в международных заявках на патент WO 2011/121137, WO 2013/050424, WO 2014/154895, WO2014/154896 и WO2014/154897 от имени заявителя.

Предшествующий уровень техники

Прибавление веса является растущей проблемой у населения Земли, особенно в Северной Америке и Европе. Избыточный вес тела, в частности абдоминальный жир, связан с целым рядом сопутствующих заболеваний, включая значительно повышенный риск диабета 2-ого типа, коронарную болезнь сердца, инсульт, гипертонию, разные виды рака и многочисленные другие серьезные

заболевания, и общей смертностью по всем причинам (Must et al, 1999, JAMA 282:1523-1529, Calle et al, 1999, N. Engl. J. Med. 341:1097-1 105).

Существующие средства для лечения и/или предотвращения прибавления веса включают, например агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и модуляторы центральных нейромедиаторов, такие как Contrave или лоркасерин. Однако эти лекарственные средства главным образом вызывают умеренную потерю веса (3 % – 8 % после одного года лечения) и связаны с проблемами безопасности, включая панкреатит и сердечно-сосудистые эффекты (агонисты ГПП-1), и изменениями в настроении и/или когнитивной функции для модуляторов нейромедиаторов.

Нелекарственные средства включают стандартные диеты и физическую нагрузку, очень низкокалорийные диеты, поведенческую терапию, фармакотерапию, включающую препараты для подавления аппетита, термогенные лекарства, ингибиторы всасывания пищи, механические устройства, такие как фиксация челюсти, поясные шнуры и баллоны, и операция по шунтированию желудка. Однако эти нелекарственные средства, несмотря на широкое использование, являются не очень эффективными. Следование энерго-ограничительным диетам является проблематичным и, как правило, безуспешным, и эффективность операции по шунтированию желудка имеет тенденцию ослабевать со временем в отношении долгосрочного управления весом.

Разработка новых лекарственных средств для лечения избыточного веса тела зачастую ограничена токсичностью и побочными эффектами, включая тахикардию (увеличенный сердечный ритм), легочную гипертензию, повреждение сердечного клапана и лекарственную зависимость (привыкание).

Следовательно, сохраняется потребность в новых продуктах, полезных для лечения и/или предотвращения излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела.

Локальные накопления жировых отложений также могут происходить непатологическим образом (т.е. не связанным с повышенной тяжестью заболевания) у индивидуумов, имеющих хорошее здоровье с нормальной полнотой в соответствии со стандартами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Такое накопление жировых отложений, хотя непосредственно не влияет на здоровье, может рассматриваться как неэстетическое. Следовательно, также полезно разработать косметологические способы, позволяющие людям, которые имеют хорошее здоровье, стабилизировать вес и оставаться стройными без локальных жировых отложений.

Такие терапевтические или косметологические подходы будут тем более полезны, поскольку они позволяют предпочтительно воздействовать на потерю жировых отложений на теле, сохраняя мышечную массу тела.

Неожиданно заявитель обнаружил, что селективный антагонизм рецептора нейрокинина-3 (NK3R) является полезным в контроле веса, особенно в отношении снижения жировых отложений на теле. Рецептор NK3 является известной мишенью для модуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ оси), которая имеет отношение к обмену веществ в организме. Также заявитель доказал, что применение антагонистов NK3R повышает уровни циркулирующего лептина, что может объяснить наблюдаемый эффект в отношении веса и жировых отложений на теле. В действительности известно, что лептин является "гормоном насыщения", который позволяет достигнуть энергетического гомеостаза и который способен вызвать внушительную потерю веса у некоторого пациента.

Настоящее изобретение тем более удивительно, что наоборот сообщается, что ингибирование или отрицательная модуляция других мишеней, известных для модуляции ГГГ оси, подобных рецептору NK3, приводит к увеличению прибавления веса. Это особенно было показано для рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH, от англ. "gonadotropin releasing hormone") (Ozono et al., 2012, Jpn J Clin Oncol 42:477-84; Tascilar et al., 2011, Turk J Pediatrics) и для рецептора кисспептина (GPR54, от англ. "G-protein-coupled receptor 54" – G-белок-связанный рецептор 54) (Tolson et al., 2014; J Clin Invest 124:3075-3079).

Кроме того, исследование показало, что NK3-нокаутные мыши испытывают увеличение веса (Siociak et al., Psychopharmacology, 2007, 197, 185-195). Этот результат не противоречит результатам настоящего изобретения, поскольку генетическая делеция рецептора NK3 не может приравниваться фармакологическому ингибированию активности рецептора под действием антагониста NK3R, поскольку генетическая делеция рецептора вызывает много других изменений.

Другое исследование проводилось на крысах, получающих стандартную пищевую диету или получающих пищу с высоким содержанием жира, которым вводили антагонист NK3R SB222200 (Li et al., J. Neuroendocrinology, 2014, 26, 521-527). В этом исследовании не наблюдалось воздействия на вес. Известно, что антагонист NK3R SB222200 обладает неоптимальным фармакологическим профилем, что может объяснить отсутствие воздействий на вес, наблюдаемых у крыс для SB222200.

Кроме того, настоящее изобретение тем более удивительно, что, несмотря на предшествующую разработку лекарств и клиническое испытание разных антагонистов NK3R, никогда прежде не было раскрыто, что антагонисты NK3R могут быть полезными в контроле веса, особенно в отношении снижения жировых отложений на теле и также предотвращении прибавления жировых отложений на теле.

Текущее изобретение впервые демонстрирует, что применение антагониста NK3R предотвращает вызванное ожирением прибавление веса. Также доказано, что применение антагониста NK3R способствует потере веса в ходе снижения жировой массы без существенного потери мышечной ткани.

Краткое описание изобретения

Таким образом, данное изобретение относится к антагонисту рецептора NK-3 для применения в терапевтическом лечении избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле. Особенно изобретение относится к антагонисту рецептора NK-3 для применения в терапевтическом лечении излишних жировых отложений на теле или в предотвращении прибавления жировых отложений на теле у пациентов; при условии, что антагонист рецептора NK-3 не представляет собой 3-метил-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]-4-хинолинкарбоксамид.

Согласно одному воплощению антагонист рецептора NK-3 выбран из группы, состоящей из:

(a) 3-метил-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]-4-хинолинкарбоксамида,

(b) (R)-N-(1-(3-(1-бензоил-3-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)пропил)-4-фенил-пиперидин-4-ил)-N-метилацетамида,

(c) (R)-[[2-фенил-4-хинолинил)карбонил]амино]-метилового эфира бензолуксусной кислоты,

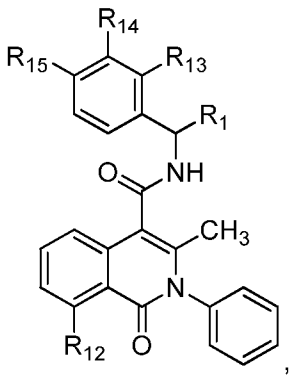
(d) N1-[1-3-[(3R)-1-бензоил-3-(3-(3,4-дихлорфенил)-3-пиперидинил]пропил]-4-фенил-пиперидинил]-N,N-диметилмочевины гидрохлорида,

(e) 3-метансульфонамидо-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]хинолин-4-карбоксамида,

(f) 3-гидрокси-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]-4-хинолинкарбоксамида,

(g) метил 2-(3-((4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)метил)-8-фтор-2-фенилхинолин-4-карбонил)-1-фенилгидразинкарбоксилата,

(h) соединений общей формулы A:

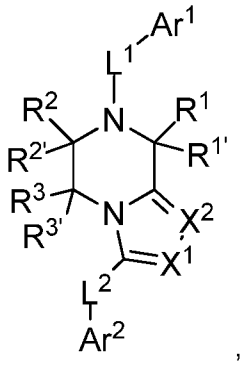


где R_1 представляет собой этил, циклопропил или циклобутил;

где R_{12} представляет собой фтор или хлор; и

каждый R_{13}, R_{14} и R_{15} в отдельности представляет собой водород, фтор или хлор, где два из R_{13}, R_{14} и R_{15} представляют собой водород;

(i) соединений общей формулы I:



где

Ar^1 представляет собой 5-ти - 6-членную арильную или гетероарильную группу, 3-х - 6-членную циклоалкильную группу, 3-х - 6-членную гетероциклильную группу или C3-C6 алкильную группу, каждая из арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклильной групп необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, циано, алкила, галоалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила, гетероарила, гидроксила, алкокси, галоалкокси, алкоксиалкокси, алкиламино, карбокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонилокси, алкилкарбониламино, галоалкилкарбониламино, карбамоила, алкилкарбамоила, карбамоиламино, алкилкарбамоиламино, алкилсульфонила, галоалкилсульфонила, сульфамоила, алкилсульфамоила, алкилсульфониламино, галоалкилсульфониламино, или два заместителя образуют группу алкилендиокси или группу галоалкилендиокси, или два заместителя образуют циклоалкильную или гетероциклоалкильную группировку вместе с циклоалкильной или гетероциклоалкильной группой, к которой они присоединены, или

конденсированные с арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группой могут представлять собой одну или более арильных группировок, каждый из указанных заместителей необязательно замещен одним или более дополнительными заместителями, выбранными из галогена, циано, алкила, галоалкила, циклопропила, алкокси, галоалкокси, гетероциклила, арила, гетероарила, арилокси или гетероарилокси;

L^1 представляет собой C_1-C_2 алкилен, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, метила или этила, при условии, что $R^{2'}$ вместе с R^2 образует оксо заместитель, или L^1 представляет собой карбонил или сульфонил, или L^1 представляет собой –(C=O)-CH_2-, где C=O соединен с азотом пиперазина, и CH_2 с Ar^1;

R^1 представляет собой H, C_1-C_4 алкильную, арильную или аралкильную группу, каждая из указанных алкильной, арильной или аралкильной групп необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена или гидроксила;

$R^{1'}$ представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу;

R^2 представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу;

$R^{2'}$ представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу, или, когда L^1 представляет собой C_1-C_2 алкилен, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, метила или этила, $R^{2'}$ вместе с R^2 образует оксо заместитель;

R^3 представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу, необязательно замещенную одним гидрокси;

$R^{3'}$ представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу;

X^1 и X^2 независимо выбраны из N или C-Z, где Z представляет собой H или C_1-C_2 алкил, при условии, что оба X^1 и X^2 не могут представлять собой C-Z;

L^2 представляет собой одинарную связь или карбонил;

Ar^2 представляет собой 5-ти - 6-членную арильную или гетероарильную группу, каждая из арильной или гетероарильной групп необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, циано, алкила, гидроксиалкила, галоалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, аралкила, гетероарилалкила, гидроксила, алкокси, галоалкокси, алкиламино, карбокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонилокси, алкилкарбониламино, галоалкилкарбониламино,ациламино, карбамоила, алкилкарбамоила, карбамоилалкила, карбамоиламино, алкилкарбамоиламино, алкилсульфонила, галоалкилсульфонила, арилсульфонилалкила, сульфамоила, алкилсульфамоила,

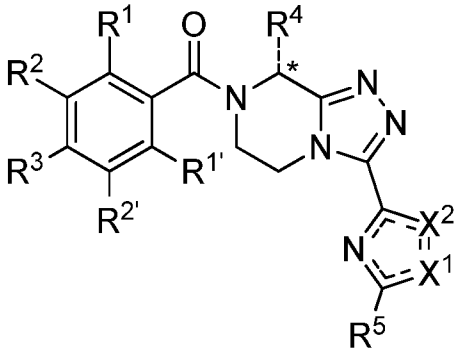
алкилсульфониламино, галоалкилсульфониламино, или два заместителя образуют группу алкилендиокси или группу галоалкилендиокси, или конденсированные с арильной или гетероарильной группой могут представлять собой одну или более циклоалкильных, арильных, гетероциклильных или гетероарильных группировок, каждый из указанных заместителей необязательно замещен одним или более дополнительными заместителями, выбранными из галогена, циано, алкила, галоалкила, алкокси, галоалкокси, циклоалкила, гетероциклила, необязательно замещенного алкилом, арилом, гетероарилом, гидроксилом, алкоксиалкилом, гидроксиалкокси, алкиламино, алкилсульфониламино, алкоксикарбониламино, аминоалкокси или алкоксикарбониламиноалкокси;

и их стереоизомеров, смеси стереоизомеров, пролекарств, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, гидратов кислых солей, N-оксидов и изоморфных кристаллических форм.

Согласно одному воплощению антагонист рецептора NK-3 выбран из группы, состоящей из (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) и (i), как определено выше.

Согласно одному воплощению антагонист рецептора NK-3 является соединением формулы I, как определено выше, и его фармацевтически приемлемыми солями и сольватами.

Согласно одному воплощению антагонист рецептора NK-3 является соединением формулы III



и его фармацевтически приемлемыми сольватами, где:

R^1 представляет собой H, F или метил;

$R^{1'}$ представляет собой H;

R^2 представляет собой H, F, Cl или метокси;

$R^{2'}$ представляет собой H или F;

R^3 представляет собой H, F, Cl, метил, трифторметил, нитрил, или R^3 представляет собой тиофен-2-ил при условии, что R^5 не представляет собой метил;

R^4 представляет собой метил, этил, н-пропил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, дифторметил или фторметил;

R^5 представляет собой метил, этил, метоксиметил, трифторметил, дифторметил, фторметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, предпочтительно R^5 представляет собой метил, этил, метоксиметил, трифторметил, дифторметил или фторметил;

X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой S или O; или X^1 представляет собой S, и X^2 представляет собой N;

=== представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от X^1 и X^2;

*--- обозначает (R)-энантиомер или рацемат соединения формулы III.

Согласно одному воплощению антагонист рецептора NK-3 для применения по изобретению находится в форме фармацевтической композиции, включающей антагонист рецептора NK-3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Согласно одному воплощению антагонист рецептора NK-3 предназначен для лечения пациентов, страдающих от патологического избытка жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела. Согласно одному воплощению антагонист рецептора NK-3 предназначен для лечения пациентов, страдающих от патологического избытка жировых отложений на теле, или для предотвращения прибавления жировых отложений на теле у пациентов, предрасположенных страдать от патологических излишних жировых отложений на теле.

Согласно одному воплощению пациенты, страдающие от патологического избытка жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела, выбраны из индивидуумов, страдающих от гормонального дисбаланса; индивидуумов, страдающих от генетической предрасположенности к избыточному весу тела; и индивидуумов, у которых жиро-специфическое снижение веса рассматривается как терапевтически полезное. Согласно одному воплощению пациенты, страдающие от патологического избытка жировых отложений на теле, или пациенты, предрасположенные страдать от патологических излишних жировых отложений на теле, выбраны из индивидуумов, страдающих от гормонального дисбаланса; индивидуумов, страдающих от генетической предрасположенности к избыточному весу тела; и индивидуумов, у которых жиро-специфическое снижение веса рассматривается как терапевтически полезное.

Согласно одному воплощению индивидуумов, страдающие от гормонального дисбаланса, выбраны из женщин, подвергающихся понижающим эстроген способам лечения; и женщин, испытывающих естественные, возрастные снижения эстрогена.

Согласно одному воплощению индивидуумов, страдающие от гормонального дисбаланса, выбраны из женщин, которые претерпевают изменения уровней гормонов яичников.

Согласно одному воплощению индивидуумов, страдающие от гормонального дисбаланса, выбраны из мужчин, подвергающихся понижающим андроген способам лечения; и мужчин, испытывающих естественные, возрастные снижения циркулирующего тестостерона.

Согласно одному воплощению индивидуумов, у которых жиро-специфическое снижение веса рассматривается как терапевтически полезное, выбраны из индивидуумов с избыточным весом; индивидуумов, получающих виды лечения, которые сопровождаются прибавлением веса, включающие, но не ограничивающиеся этим, гормональное лечение, а также стероиды, обезболивающие или антипсихотические лекарственные средства; индивидуумов, имеющих неадекватное пищевое поведение.

Согласно одному воплощению пациенты представляют собой лептин-чувствительных пациентов, предпочтительно лептин-чувствительных пациентов женского пола.

Также изобретение относится к антагонисту рецептора NK-3 для применения в лечении связанного с лептином заболевания.

Согласно одному воплощению связанное с лептином заболевание выбрано из нарушений обмена веществ, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания или метаболический синдром; расстройств регуляции липидов, таких как липодистрофия, включая врожденную и приобретенную липодистрофию, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит или гиперлипидемия; врожденного дефицита лептина; гипоталамической аменореи, включая вызванную физической нагрузкой гипоталамическую аменорею, синдром Рабсона-Менденхолла; и остеопороза.

Согласно одному воплощению антагонист рецептора NK-3 для применения в лечении связанного с лептином заболевания выбран из группы, состоящей из (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) и (i), как определено выше.

Согласно одному воплощению в лечении связанных с лептином заболеваний антагонист рецептора NK-3 является соединением формулы I, как

определено выше, и его фармацевтически приемлемыми солями и сольватами. Согласно одному воплощению в лечении связанных с лептином заболеваний антагонист рецептора NK-3 имеет формулу III, как определено выше. Согласно конкретному воплощению в лечении связанных с лептином заболеваний антагонист рецептора NK-3 представляет собой k-5.

Также изобретение относится к способу косметологического лечения для улучшения телесного вида в ходе стимулирования потери веса тела и/или жировых отложений на теле у субъекта, согласно которому вводят указанному субъекту антагонист рецептора NK-3, и необязательно возобновляют указанное введение до получения ожидаемого косметического эффекта. Особенно изобретение относится к способу косметологического лечения для улучшения телесного вида в ходе стимулирования потери веса тела и/или жировых отложений на теле у субъекта, согласно которому вводят указанному субъекту антагонист рецептора NK-3, и необязательно возобновляют указанное введение до получения ожидаемого косметического эффекта, при условии, что антагонист рецептора NK-3 не представляет собой 3-метил-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]-4-хинолинкарбоксамид.

Согласно одному воплощению в способе косметологического лечения по изобретению субъект представляет собой индивидуум с хорошим здоровьем и имеющий индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 25 кг/м^2.

Согласно одному воплощению в способе косметологического лечения по изобретению антагонист рецептора NK-3 выбран из группы, состоящей из:

(a) 3-метил-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]-4-хинолинкарбоксамида;

(b) (R)-N-(1-(3-(1-бензоил-3-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)пропил)-4-фенил-пиперидин-4-ил)-N-метилацетамида;

(c) (R)-[[2-фенил-4-хинолинил)карбонил]амино]-метилового эфира бензолуксусной кислоты;

(d) N1-[1-3-[(3R)-1-бензоил-3-(3-(3,4-дихлорфенил)-3-пиперидинил]пропил]-4-фенил-пиперидинил]-N,N-диметилмочевины гидрохлорида;

(e) 3-метансульфонамидо-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]хинолин-4-карбоксамида;

(f) 3-гидрокси-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]-4-хинолинкарбоксамида;

(g) метил 2-(3-((4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)метил)-8-фтор-2-фенилхинолин-4-карбонил)-1-фенилгидразинкарбоксилата;

(h) соединений общей формулы A, как определено выше;

(i) соединений общей формулы I, как определено выше;

и их стереоизомеров, смеси стереоизомеров, пролекарств, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, гидратов кислых солей, N-оксидов и изоморфных кристаллических форм.

Согласно одному воплощению в способе косметологического лечения по изобретению антагонист рецептора NK-3 выбран из группы, состоящей из (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) и (i), как определено выше.

Согласно одному воплощению в способе косметологического лечения по изобретению антагонист рецептора NK-3 является соединением формулы I, как определено выше, и его фармацевтически приемлемыми солями и сольватами.

Согласно одному воплощению в способе косметологического лечения по изобретению антагонист рецептора NK-3 имеет формулу III, как определено выше.

Определения

Определения и разъяснения приведены ниже для терминов, как используются на протяжении всей заявки, включай как описание, так и формулу изобретения.

Термин "антагонист NK3R" или "антагонист рецептора NK-3" относится к соединению, которое может связываться с рецептором нейрокинина B (NK3R), но имеет небольшую или не имеет собственной функциональной активности к рецептору – таким образом разрушая, блокируя или иным образом мешая действию встречающегося в природе, эндогенного лиганда (т.е. NKB). Предпочтительно антагонист NK3R представляет собой соединение, которое конкурентно или неконкурентно связывается с NK3R на том же сайте, что и агонист (например, эндогенный лиганд), но не активирует внутриклеточный отклик, инициированный активной формой рецептора. Антагонист тем самым ингибирует внутриклеточный отклик, вызванный агонистом.

При описании антагонистов NK3R используемые термины следует толковать в соответствии со следующими определениями, если не указано иное.

Когда группы могут быть замещены, такие группы могут быть замещены одним или более заместителями, и предпочтительно одним, двумя или тремя заместителями. Заместители могут быть выбраны, не ограничиваясь этим, например, из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, нитро, амидо, карбокси, амино, циано галоалкокси и галоалкил.

Как используется в данном документе, термины, такие как "алкил, арил или циклоалкил, каждый необязательно замещенный..." или "алкил, арил или циклоалкил, необязательно замещенные...", охватывают "алкил, необязательно

замещенный...", "арил, необязательно замещенный..." и "циклоалкил, необязательно замещенный...".

Термин "гало" или "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительные гало группы представляют собой фтор и хлор.

Термин "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя относится к углеводородному радикалу формулы C_nH_{2n+1}, где n представляет собой число, больше или равное 1. Как правило, алкильные группы данного изобретения включают от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, еще более предпочтительно 1 до 2 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещены, как указано в данном документе.

Подходящие алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, пентил и его изомеры (например н-пентил, изопентил), и гексил и его изомеры (например, н-гексил, изогексил). Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. C_{x-y}–алкил и Cx-Cy-алкил относятся к алкильным группам, которые включают от x до y атомов углерода.

Когда используют суффикс "ен" ("алкилен") в сочетании с алкильной группой, подразумевают, что это означает, что алкильная группа, как определена в данном документе, имеет две одинарные связи в качестве точек присоединения к другим группам. Термин "алкилен" включает метилен, этилен, метилметилен, пропилен, этилэтилен и 1,2-диметилэтилен.

Термин "галоалкил" отдельно или в сочетании относится к алкильному радикалу, имеющему значение, как определено выше, где один или более водородов заменены галогеном, как определено выше. Примеры таких галоалкильных радикалов включают хлорметил, 1-бромэтил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил и подобные. C_{x-y}–галоалкил и Cx-Cy-алкил относятся к алкильным группам, которые включают от x до y атомов углерода. Предпочтительными галоалкильными группами являются дифторметил, трифторметил.

Термин "циклоалкил", как используется в данном документе, представляет собой циклическую алкильную группу, другими словами, одновалентную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную группу, имеющую 1 или 2 циклических структуры. Циклоалкил включает моноциклические или бициклические углеводородные группы. Циклоалкильные группы могут содержать 3 или более атомов углерода в кольце и, как правило, по данному изобретению содержат от 3

до 10, более предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, еще более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, особенно предпочтителен циклопропил.

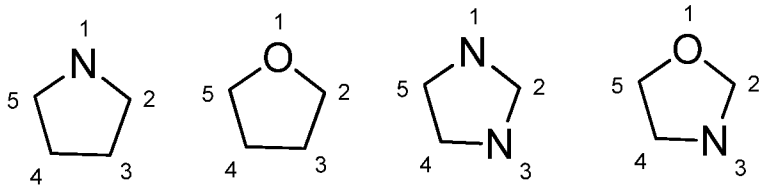
Когда используют суффикс "ен" в сочетании с циклической группой, подразумевают, что это означает, что циклическая группа, как определена в данном документе, имеет две одинарные связи в качестве точек присоединения к другим группам. Следовательно, "циклоалкилен" в данном документе относится к насыщенному гомоциклическому углеводородному бирадикалу формулы C_nH_{2n-2}. Подходящими циклоалкиленовыми группами являются C_{3-6} циклоалкиленовая группа, предпочтительно C_{3-5} циклоалкилен (т.е. 1,2-циклопропилен, 1,1-циклопропилен, 1,1-циклобутилен, 1,2-циклобутилен, 1,3-циклобутилен, 1,3-циклопентилен или 1,1-циклопентилен), более предпочтительно C_{3-4} циклоалкилен (т.е. 1,2-циклопропилен, 1,1-циклопропилен, 1,1-циклобутилен, 1,2-циклобутилен).

Когда по меньшей мере один атом углерода в циклоалкильной группе заменен гетероатомом, полученное в результате кольцо называется в данном документе "гетероциклоалкил" или "гетероциклил".

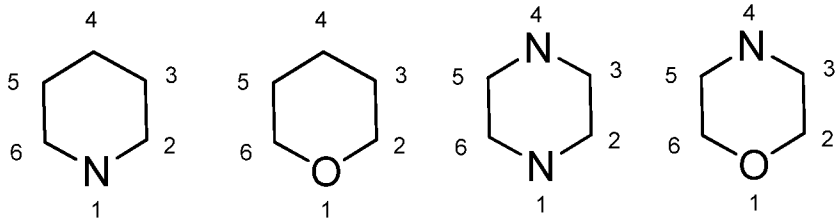
Термины "гетероциклил", "гетероциклоалкил" или "гетероцикло", как используются в данном документе сами по себе или как часть другой группы, относятся к неароматическим, полностью насыщенным или частично ненасыщенным циклическим группам (например, 3 – 7 членным моноциклическим, 7 – 11 членным бициклическим, или содержащим всего 3 – 10 кольцевых атомов), которые имеют по меньшей мере один гетероатом в по меньшей мере одном содержащем атомы углерода кольце. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащей гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, кислорода и/или серы, где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Любой из атомов углерода гетероциклической группы может быть замещен оксо (например пиперидон, пирролидинон). Гетероциклическая группа может быть присоединена любым гетероатомом или атомом углерода кольца или кольцевой системы, когда позволяет валентность. Кольца многокольцевых гетероциклов могут быть конденсированными, с мостиковой связью и/или соединены посредством одного или более спиро-атомов. Примеры гетероциклических групп включают оксетанил, пиперидинил, азетидинил, 2-имидазолинил, пиразолидинил, имидазолидинил, изоксазолинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, пиперидинил, 3Н-индолил,

индолинил, изоиндолинил, 2-оксопиперазинил, пиперазинил, гомопиперазинил, 2-пиразолинил, 3-пиразолинил, тетрагидро-2H-пиранил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, 3,4-дигидро-2H-пиранил, 3-диоксоланил, 1,4-диоксанил, 2,5-диоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, индолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолин-1-ил, тетрагидроизохинолин-2-ил, тетрагидроизохинолин-3-ил, тетрагидроизохинолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-4-илсульфоксид, тиоморфолин-4-илсульфон, 1,3-диоксоланил, 1,4-оксатианил, 1H-пирролизинил, тетрагидро-1,1-диоксотиофенил, N-формилпиперазинил и морфолин-4-ил.

Кольцевые атомы выборочных группировок гетероциклила и гетероциклилена пронумерованы, исходя из схем ниже:

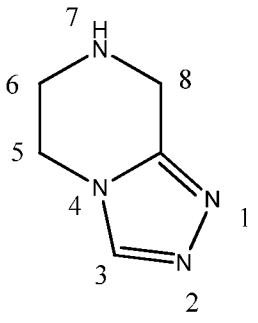


пирролидинил тетрагидрофуранил имидазолинил оксазолидинил

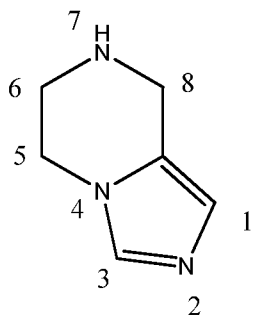


пиперидинил тетрагидропиранил пиперазинил морфолинил

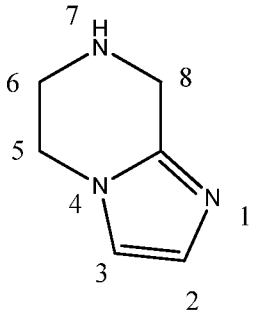
Кольцевые атомы конденсированного пиперазина пронумерованы, исходя из схем ниже:



5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин



5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-a]пиразин



5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин

Термин "арил", как используется в данном документе, относится к полиненасыщенной, ароматической углеводородной группе, имеющей одинарное кольцо (т.е. фенил) или многочисленные ароматические кольца, конденсированные вместе (например нафтил) или ковалентно связанные, обычно содержащие 5 – 12 атомов; предпочтительно 6 – 10, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Ароматическое кольцо необязательно может включать один – два дополнительных кольца (либо циклоалкил, либо гетероциклил, либо гетероарил), к тому же конденсированные. Подразумевается также, что арил включает частично гидрированные производные карбоциклических систем, перечисленных в данном документе. Примеры арила включают фенил, бифенилил, бифениленил, 5- или 6-тетралинил, нафталин-1- или -2-ил, 4-, 5-, 6 или 7-инденил, 1-, 2-, 3-, 4- или 5-аценафтиленил, 3-, 4- или 5-аценафтенил, 1- или 2-пенталенил, 4- или 5-инданил, 5-, 6-, 7- или 8-тетрагидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,4-дигидронафтил, 1-, 2-, 3-, 4- или 5-пиренил.

Подразумевается, что термин "арилен", как используется в данном документе, включает двухвалентные карбоциклические ароматические кольцевые системы, такие как фенилен, бифенилилен, нафтилен, инденилен, пенталенилен, азуленилен и подобные. Также подразумевается, что арилен включает частично гидрированные производные карбоциклических систем, перечисленных выше. Примерами таких частично гидрированных производных являются 1,2,3,4-тетрагидронафтилен, 1,4-дигидронафтилен и подобные.

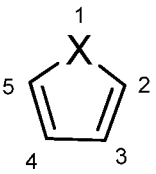
Когда по меньшей мере один атом углерода в арильной группе заменен гетероатомом, полученное в результате кольцо называется в данном документе гетероарильным кольцом.

Термин "гетероарил", как используется в данном документе сам по себе или как часть другой группы, относится, но не ограничивается этим, к ароматическим кольцам или кольцевым системам с 5 – 12 атомами углерода, содержащим 1 – 2 кольца, которые конденсированы вместе или ковалентно связаны, обычно содержащих 5 – 6 атомов; по меньшей мере одно из которых является ароматическим, в котором один или более атомов углерода в одном или более из этих колец заменены атомами кислорода, азота и/или серы, где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Такие кольца могут быть конденсированы с арильным, циклоалкильным, гетероарильным или гетероциклильным кольцом. Примеры такого гетероарила включают: фуранил, тиофенил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил,

тиадиазолил, тетразолил, оксатриазолил, тиатриазолил, пиридинил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, оксазинил, диоксинил, тиазинил, триазинил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, тиено[3,2-b]фуранил, тиено[3,2-b]тиофенил, тиено[2,3-d][1,3]тиазолил, тиено[2,3-d]имидазолил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, индолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, изобензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, 1,3-бензоксазолил, 1,2-бензизоксазолил, 2,1-бензизоксазолил, 1,3-бензотиазолил, 1,2-бензоизотиазолил, 2,1-бензоизотиазолил, бензотриазолил, 1,2,3-бензоксадиазолил, 2,1,3-бензоксадиазолил, 1,2,3-бензотиадиазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, тиенопиридинил, пуринил, имидазо[1,2-a]пиридинил, 6-оксо-пиридазин-1(6H)-ил, 2-оксопиридин-1(2H)-ил, 2-оксопиридин-1(2H)-ил, 1,3-бензодиоксолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил.

Термин "гетероарилен", как используется в данном документе, означает двухвалентные карбоциклические ароматические кольцевые системы, включая пиридинилен и подобные.

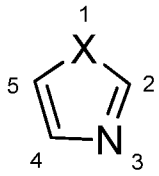
Кольцевые атомы выборочных группировок гетероарила или гетероарилена пронумерованы на схемах ниже:



X выбран из:
N, O или S

Примеры:

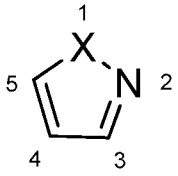
пирролил
фуранил
тиофенил



X выбран из:
N, O или S

Примеры:

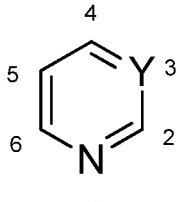
имидазолил
оксазолил
тиазолил



X выбран из:
N, O или S

Примеры:

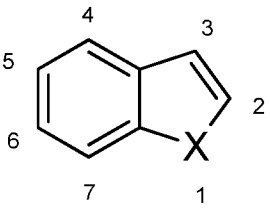
пиразолил
изоксазолил
изотиазолил



Y выбран из:
C, N

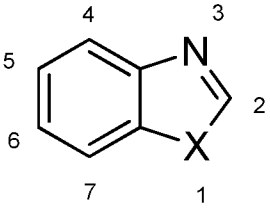
Примеры:

пиридил
пиримидинил



X выбран из:
N, O или S

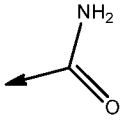
Примеры:
индолил
бензофуранил
бензотиофенил



X выбран из:
N, O или S

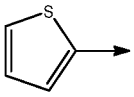
Примеры:
бензимидазолил
бензоксазолил
бензотиазолил

Термин "карбамоил", как используется в данном документе, означает группу формулы



, где стрелка обозначает точку присоединения.

Термин "тиофен-2-ил", как используется в данном документе, означает группу формулы



, где стрелка обозначает точку присоединения.

Антагонисты NK3R могут содержать центр асимметрии и таким образом могут существовать в виде разных стереоизомерных форм. Соответственно настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры и включает не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры, а также их нерацемические смеси. Когда необходимо соединение в виде отдельного энантиомера, такой можно получить в ходе стереоспецифического синтеза, путем разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения, или хиральными хроматографическими способами, поскольку все известны в данной области техники.

Связи от асимметрического углерода могут быть изображены в данном документе при использовании сплошной линии (—), зигзагообразной линии(﹏), сплошного клина (▬) или пунктирного клина (┅). Имеют в виду, что использование сплошной линии для изображения связей от асимметрического атома углерода указывает на то, что все возможные стереоизомеры в любом относительном соотношении включены, если из контекста не ясно, что подразумевается определенный стереоизомер. Например, сплошная линия, изображающая связи от асимметрического атома углерода в соединении, содержащем один асимметрический углерод, охватывает рацемическую смесь обоих энантиомеров. Термин рацемический, используемый в данном документе, указывает на соотношение 1/1 между двумя энантиомерами. Имеют в виду, что использование либо сплошного, либо пунктирного клина для изображения связей от асимметрического атома углерода указывает на то, что подразумевают, что включен только показанный стереоизомер.

Антагонисты NK3R могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли включают соли

присоединения кислоты и основные соли. Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают ацетат, адипат, аспартат, бензоат, бесилат, гидрокарбонат/карбонат, гидросульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эсилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/иодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат. Подходящие основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, морфолина, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина и цинка. Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например, полусульфат и полусоли кальция. Предпочтительно фармацевтически приемлемые соли включают гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидросульфат/сульфат, нитрат, цитрат и ацетат.

Когда антагонисты NK3R содержат как кислотную группу, так и основную группу, антагонисты NK3R также могут образовывать внутренние соли, и такие соединения находятся в объеме изобретения. Когда антагонисты NK3R содержат гетероатом, являющийся донором водорода (например NH), изобретение также охватывает соли и/или изомеры, образуемые при переносе указанного атома водорода на основную группу или атом внутри молекулы.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены одним или более из этих способов:

(i) в ходе взаимодействия соединения с требуемой кислотой;

(ii) в ходе взаимодействия соединения с требуемым основанием;

(iii) при удалении кислото- или основно-неустойчивой защитной группы у подходящего предшественника соединения или в ходе раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, при использовании требуемой кислоты; или

(iv) при преобразовании одной соли соединения в другую в ходе реакции с подходящей кислотой или посредством подходящей ионообменной колонки.

Все эти реакции обычно проводят в растворе. Соль может осаждаться из раствора и ее собирают фильтрацией, или может быть выделена выпариванием

растворителя. Степень ионизации в соли можно изменяться от полностью ионизованной до почти неионизованной.

Термин "сольват" используется в данном документе для описания молекулярного комплекса, включающего представляющее интерес соединение и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин "гидрат" используют, когда указанным растворителем является вода.

Кроме того, хотя, как правило, касательно солей представляющих интерес соединений фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными, следует отметить, что изобретение в своем самом широком смысле также включает нефармацевтически приемлемые соли, которые могут, например, быть использованы при выделении и/или очистке представляющих интерес соединений. Например, соли, образованные с оптически активными кислотами или основаниями, можно использовать для образования диастереоизомерных солей, которые могут облегчить разделение оптически активных изомеров соединений.

Также изобретение главным образом охватывает все фармацевтически приемлемые предварительные лекарства и пролекарства антагонистов NK3R.

Термин "пролекарство", как используется в данном документе, означает фармакологически приемлемые производные представляющего интерес соединения, такие как сложные эфиры, чей продукт биотрансформации in vivo является активным лекарством. Пролекарства характеризуются повышенной биодоступностью и легко преобразуются в процессе обмена веществ в активные соединения in vivo. Пролекарства, подходящие для цели изобретения, включают сложные эфиры карбоновых кислот, в частности алкиловые сложные эфиры, ариловые сложные эфиры, ацилоксиалкиловые сложные эфиры и диоксолен сложные эфиры карбоновых кислот; сложные эфиры аскорбиновой кислоты; сложные тиоэфиры, такие как сложные алкилтиоэфиры или сложные арилтиоэфиры; и амиды.

Термин "предварительное лекарство", как используется в данном документе, означает любое соединение, которое будет модифицировано с образованием лекарственных частиц, где модификация может происходить либо внутри, либо вне тела, и либо перед, либо после того, как предварительное лекарство достигнет области тела, которой введение лекарства предписано.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает утвержденный или одобренный регулирующим органом или перечисленный в признанной фармакопеи для применения на животных, и более предпочтительно на людях. Это может

представлять собой вещество, которое ни биологически или иным образом не является нежелательным, т.е. вещество может быть введено индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или не воздействую вредным образом на любой из компонентов композиции, в которой оно содержится.

Термин "физиологически приемлемый" относится к среде, которая не обладает токсичным или вредным эффектом в условиях применения и которая является инертной по отношению к активному веществу. Такая среда может, например, включать разные добавки в зависимости от ее цели, такие как ароматизаторы, красители, наполнители, консерванты, разбавители, смачивающие агенты или суспендирующие агенты, и т.п. Такая среда также может обеспечить немедленное высвобождение, модифицированное высвобождение или контролируемое высвобождение одного из активных веществ.

Термин "человек" относится к субъекту обоих полов и на любом этапе развития (т.е. новорожденному, младенческому, ювенильному, подростковому, взрослому).

Термин "введение", или его вариант (например, "вводимый"), означает обеспечение активного агента или активного ингредиента (например, антагониста NK-3), отдельно или как часть композиции, в субъекте или пациенте, нуждающемся в этом.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к применению антагонистов рецептора NK-3 (также называемых в данном документе антагонистами NK3R) для терапевтического или косметологического лечения излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела, предпочтительно для терапевтического лечения излишних жировых отложений на теле и/или предотвращения прибавления жировых отложений на теле. Подходящие антагонисты NK3R и составы с ними описаны ниже.

Антагонисты NK3R

Любой подходящий антагонист NK3R можно применять в терапевтическом и косметологическом способах по изобретению. Под "подходящим антагонистом NK3R" понимают антагонист NK3R, который обладает подходящим фармакологическим профилем, и особенно тот, что пересекает гематоэнцефалический барьер. Особенно можно применять любой антагонист NK3R, включая, но не ограниваясь этим, его стереоизомеры, смесь стереоизомеров, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, гидраты,

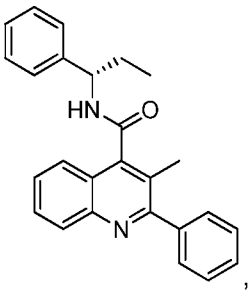
сольваты, гидраты кислых солей, N-оксиды и изоморфные кристаллические формы.

Согласно одному воплощению антагонист NK3R выбран из группы, включающей непептидные низкомолекулярные антагонисты, включая, но не ограниваясь этим, их стереоизомеры, смесь стереоизомеров, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, гидраты кислых солей, N-оксиды и изоморфные кристаллические формы; а также пептидные антагонисты NK3R.

Согласно одному воплощению антагонисты NK3R, используемые в настоящем изобретении, представляют собой селективные антагонисты NK3R. Под "селективным антагонистом NK3R" понимают антагонист рецептора NK3R, который избирателен к рецепторам NK1 и/или NK2.

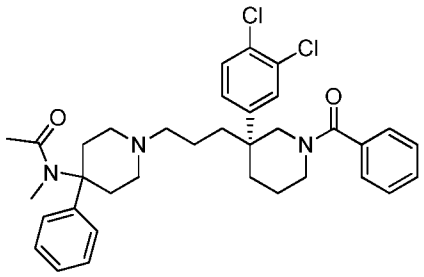
Согласно одному воплощению антагонист NK3R выбран из группы, включающей (или их стереоизомеры, смесь стереоизомеров, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, гидраты кислых солей, N-оксиды и изоморфные кристаллические формы):

(a) SB 222200 (имеющийся, например, у Tocris Bioscience); 3-метил-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]-4-хинолинкарбоксамид (CAS № (от англ. "Chemical Abstracts Service Registry Number" – регистрационный номер химической реферативной службы) 174635-69-9)



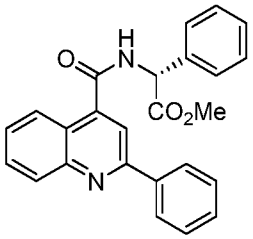
,

(b) SR 142801 (Осанетант) (имеющийся, например, у Axon Medchem, Германия); (R)-N-(1-(3-(1-бензоил-3-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)пропил)-4-фенил-пиперидин-4-ил)-N-метилацетамид (CAS № 160492-56-8)



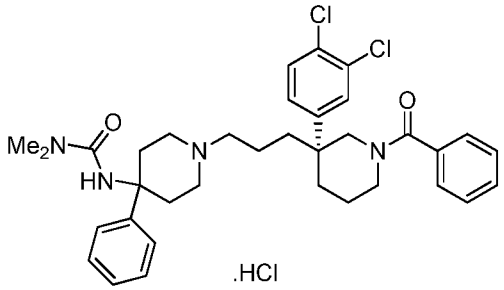
,

(c) SB 218795 (имеющийся, например, у Tocris Bioscience); (R)-[[2-фенил-4-хинолинил)карбонил]амино]-метиловый эфир бензолуксусной кислоты (CAS № 174635-53-1)



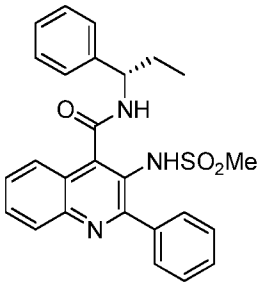
,

(d) SSR 146977 гидрохлорид (имеющийся, например, у Tocris Bioscience); N1-[1-3-[(3R)-1-бензоил-3-(3-(3,4-дихлорфенил)-3-пиперидинил]пропил]-4-фенил-пиперидинил]-N,N-диметилмочевины гидрохлорид (CAS № 264618-38-4)



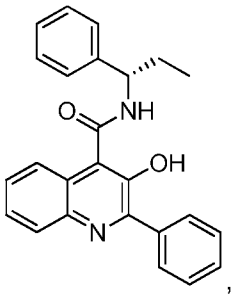
,

(e) AZD2624, также называемый AZD4901 (Astra Zeneca); 3-метансульфонамидо-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]хинолин-4-карбоксамид (CAS № 941690-55-7)



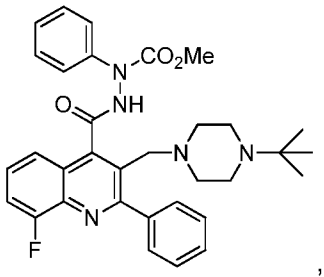
,

(f) SB 223412 (Талнетант) (имеющийся, например, у Tocris Bioscience); 3-гидрокси-2-фенил-N-[(1S)-1-фенилпропил]-4-хинолинкарбоксамид (CAS № 174636-32-9)



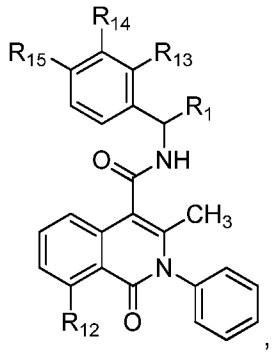
,

(g) соединение 8m, раскрытое у Elliott et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 5752-5756; метил 2-(3-((4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)метил)-8-фтор-2-фенилхинолин-4-карбонил)-1-фенилгидразинкарбоксилат



,

(h) один или более антагонистов NK3R производных изохинолона, раскрытых в US8,420,667, общей формулы A:



,

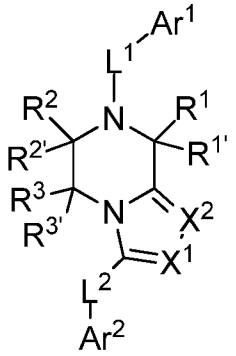
где R_1 представляет собой этил, циклопропил или циклобутил;

где R_{12} представляет собой фтор или хлор; и

каждый R_{13}, R_{14} и R_{15} в отдельности представляет собой водород, фтор или хлор, где два из R_{13}, R_{14} и R_{15} представляют собой водород;

или их фармацевтически приемлемую соль;

(i) один или более антагонистов NK3R, раскрытых в WO 2011/121137, общей формулы I:



,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

Ar^1 представляет собой 5-ти - 6-членную арильную или гетероарильную группу, 3-х - 6-членную циклоалкильную группу, 3-х - 6-членную гетероциклильную

группу или C3-C6 алкильную группу, каждая из арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклильной групп необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, циано, алкила, галоалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила, гетероарила, гидроксила, алкокси, галоалкокси, алкоксиалкокси, алкиламино, карбокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонилокси, алкилкарбониламино, галоалкилкарбониламино, карбамоила, алкилкарбамоила, карбамоиламино, алкилкарбамоиламино, алкилсульфонила, галоалкилсульфонила, сульфамоила, алкилсульфамоила, алкилсульфониламино, галоалкилсульфониламино, или два заместителя образуют группу алкилендиокси или группу галоалкилендиокси, или два заместителя образуют циклоалкильную или гетероциклоалкильную группировку вместе с циклоалкильной или гетероциклоалкильной группой, к которой они присоединены, или конденсированные с арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группой могут представлять собой одну или более арильных группировок, каждый из указанных заместителей необязательно замещен одним или более дополнительными заместителями, выбранными из галогена, циано, алкила, галоалкила, циклопропила, алкокси, галоалкокси, гетероциклила, арила, гетероарила, арилокси или гетероарилокси;

L^1 представляет собой C_1-C_2 алкилен, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, метила или этила, при условии, что $R^{2'}$ вместе с R^2 образует оксо заместитель, или L^1 представляет собой карбонил или сульфонил, или L^1 представляет собой –(C=O)-CH_2-, где C=O связан с азотом пиперазина, и CH_2 с Ar^1;

R^1 представляет собой H, C_1-C_4 алкильную, арильную или аралкильную группу, каждая из указанных алкильной, арильной или аралкильной групп необязательно замещена одной или более группами, выбранными из гало или гидроксила;

$R^{1'}$ представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу;

R^2 представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу;

$R^{2'}$ представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу, или, когда L^1 представляет собой C_1-C_2 алкилен, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, метила или этила, $R^{2'}$ вместе с R^2 образует оксо заместитель;

R^3 представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу, необязательно замещенную одним гидрокси;

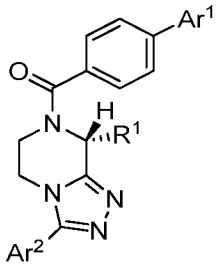
$R^{3'}$ представляет собой H или C_1-C_4 алкильную группу;

X^1 и X^2 независимо выбраны из N или C-Z, где Z представляет собой H или C_1-C_2 алкил, при условии, что оба X^1 и X^2 не могут представлять собой C-Z;

L^2 представляет собой одинарную связь или карбонил;

Ar^2 представляет собой 5-ти - 6-членную арильную или гетероарильную группу, каждая из арильной или гетероарильной групп необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, циано, алкила, гидроксиалкила, галоалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, аралкила, гетероарилалкила, гидроксила, алкокси, галоалкокси, алкиламино, карбокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонилокси, алкилкарбониламино, галоалкилкарбониламино, ациламино, карбамоила, алкилкарбамоила, карбамоилалкила, карбамоиламино, алкилкарбамоиламино, алкилсульфонила, галоалкилсульфонила, арилсульфонилалкила, сульфамоила, алкилсульфамоила, алкилсульфониламино, галоалкилсульфониламино, или два заместителя образуют группу алкилендиокси или группу галоалкилендиокси, или конденсированные с арильной или гетероарильной группой могут представлять собой одну или более циклоалкильных, арильных, гетероциклильных или гетероарильных группировок, каждый из указанных заместителей необязательно замещен одним или более дополнительными заместителями, выбранными из галогена, циано, алкила, галоалкила, алкокси, галоалкокси, циклоалкила, гетероциклила, необязательно замещенного алкилом, арилом, гетероарилом, гидроксилом, алкоксиалкилом, гидроксиалкокси, алкиламино, алкилсульфониламино, алкоксикарбониламино, аминоалкокси или алкоксикарбониламиноалкокси;

(j) один или более антагонистов NK3R, раскрытых в WO2013/050424, общей формулы II

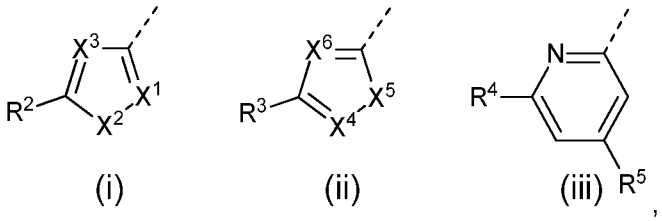


и их фармацевтически приемлемые сольваты, где

Ar^1 представляет собой незамещенный тиофен-2-ил, незамещенный фенил или 4-фторфенил;

R^1 представляет собой H или метил;

Ar^2 имеет общую формулу (i), (ii) или (iii):



где

R^2 представляет собой линейный или разветвленный C1-C4 алкил, C1-C2 галоалкил, линейный или разветвленный C2-C3 алкенил, C3-C4 циклоалкил или ди(C1-C2 алкил)амино;

X^1 представляет собой N или C-R^6, где R^6 представляет собой H, фтор или C1-C2 алкил;

X^2 представляет собой O или S;

X^3 представляет собой N, или X^3 представляет собой CH при условии, что X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой N-R^7, где R^7 представляет собой линейный или разветвленный C1-C3 алкил или циклопропил;

R^3 представляет собой линейный или разветвленный C1-C4 алкил или C3-C4 циклоалкил;

X^4 представляет собой N или C-R^8, где R^8 представляет собой H или C1-C2 алкил;

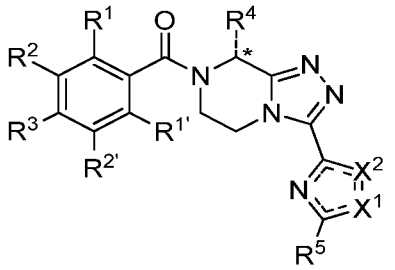
X^5 представляет собой O или S;

X^6 представляет собой N, или X^6 представляет собой CH при условии, что X^4 представляет собой N, и X^5 представляет собой N-R^9, где R^9 представляет собой линейный или разветвленный C1-C3 алкил или циклопропил;

R^4 представляет собой галогена, циано, метил или гидроксил;

R^5 представляет собой H или гало;

(k) один или более антагонистов NK3R, раскрытых в WO2014/154895, общей формулы III



и их фармацевтически приемлемые сольваты, где:

R^1 представляет собой H, F или метил;

$R^{1'}$ представляет собой H;

R^2 представляет собой H, F, Cl или метокси;

$R^{2'}$ представляет собой H или F;

R^3 представляет собой H, F, Cl, метил, трифторметил, нитрил, или R^3 представляет собой тиофен-2-ил при условии, что R^5 не представляет собой метил;

R^4 представляет собой метил, этил, н-пропил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, дифторметил или фторметил;

R^5 представляет собой метил, этил, метоксиметил, трифторметил, дифторметил, фторметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, предпочтительно R^5 представляет собой метил, этил, метоксиметил, трифторметил, дифторметил или фторметил;

X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой S или O; или X^1 представляет собой S, и X^2 представляет собой N;

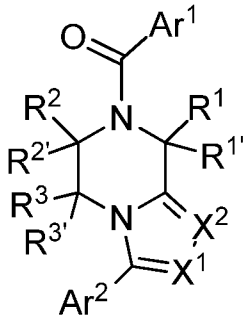
=== представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от X^1 и X^2;

*--- обозначает (R)-энантиомер или рацемат соединения формулы III;

(l) один или более антагонистов NK3R, раскрытых в WO2014/154896;

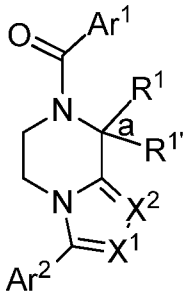
(m) один или более антагонистов NK3R, раскрытых в WO2014/154897.

Согласно одному воплощению соединения формулы I группы (i), как раскрыто в WO2011/121137, являются соединениями формулы Ib



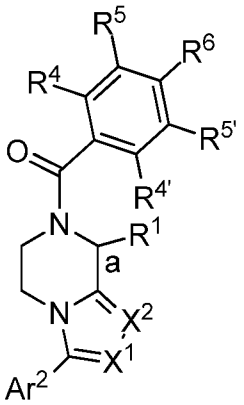
и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, где Ar^1, Ar^2, R^1, $R^{1'}$, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$, X^1, X^2 являются такими, как определено в формуле I.

Согласно одному воплощению соединения формулы I группы (i), как раскрыто в WO2011/121137, являются соединениями формулы Ic



и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, где a изображает связь, соединяющую R1 с группировкой пиперазина, и Ar^1, Ar^2, R^1, $R^{1'}$, X^1 и X^2 являются такими, как определено в формуле I.

Согласно одному воплощению соединения формулы I группы (i), как раскрыто в WO2011/121137, являются соединениями формулы Id-1



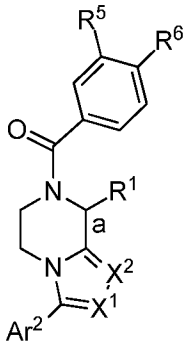
и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, где

a изображает связь, соединяющую R^1 с группировкой пиперазина; и

Ar^2, R^1, X^1 и X^2 являются такими, как определено в формуле I; и

R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$ и R^6 независимо выбраны из H, галогена, циано, алкила, галоалкила, C3-C6 циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, гидроксила, алкокси, галоалкокси, алкоксиалкокси, алкиламино, карбокси, алкоксикарбонила, алкилкарбонилокси, алкилкарбониламино, галоалкилкарбониламино, карбамоила, алкилкарбамоила, карбамоиламино, алкилкарбамоиламино, алкилсульфонила, галоалкилсульфонила, сульфамоила, алкилсульфамоила, алкилсульфониламино, галоалкилсульфониламино, или R^5 вместе с R^4 или R^6, или $R^{5'}$ вместе с $R^{4'}$ или R^6 образует группу алкилендиокси или группу галоалкилендиокси, или R^5 вместе с R^4 или R^6, или $R^{5'}$ вместе с $R^{4'}$ или R^6 образует арильную группировку, конденсированную с фенильной группой, к которой они присоединены, каждый из указанных заместителей необязательно замещен одним или более дополнительными заместителями, выбранными из галогена, циано, алкила, галоалкила, циклопропила.

Согласно одному воплощению соединения формулы I группы (i), как раскрыто в WO2011/121137, являются соединениями формулы Ie-1



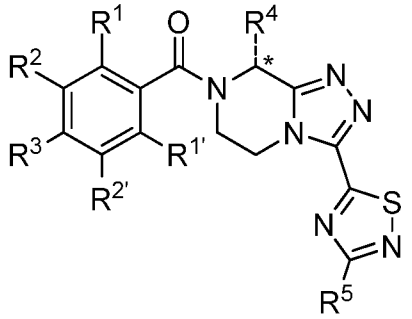
и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, где

а изображает связь, соединяющую R^1 с группировкой пиперазина; и

Ar^2, R^1, X^1 и X^2 являются такими, как определено в формуле I; и

R^5 и R^6 независимо выбраны из H, галогена, циано, алкила, циклопропила, арила, гетероарила, каждая из указанных арильных и гетероарильных групп необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, алкила, циклопропила, или R^5 и R^6 вместе образуют фенильную группировку, конденсированную с фенильным кольцом, к которому они присоединены.

Согласно одному воплощению соединения формулы III группы (k), как раскрыто в WO2014/154895, являются соединениями формулы IIIa



и их фармацевтически приемлемыми сольватами, где:

R^1 представляет собой H, F или метил;

$R^{1'}$ представляет собой H;

R^2 представляет собой H, F, Cl или метокси;

$R^{2'}$ представляет собой H или F;

R^3 представляет собой H, F, Cl, метил, трифторметил или нитрил;

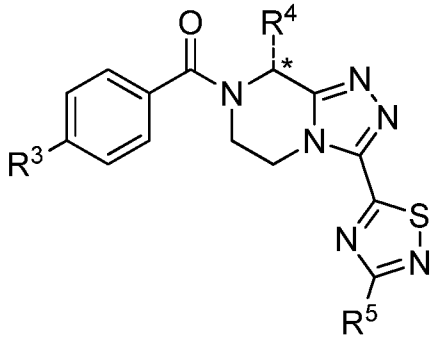
R^4 представляет собой метил, этил, н-пропил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, дифторметил или фторметил, предпочтительно R^4 представляет собой метил, этил, н-пропил или гидроксиэтил;

R^5 представляет собой метил, этил, метоксиметил, трифторметил, дифторметил, фторметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, предпочтительно R^5 представляет собой метил, этил, метоксиметил,

трифторметил, дифторметил или фторметил, предпочтительно R^5 представляет собой метил, этил, трифторметил или дифторметил, предпочтительно R^5 представляет собой метил, этил или трифторметил;

*--- означает (R)-энантиомер или рацемат соединения формулы Ia.

Согласно одному воплощению соединения формулы III группы (k), как раскрыто в WO2014/154895, являются соединениями формулы IIIa-1



и их фармацевтически приемлемыми сольватами, где:

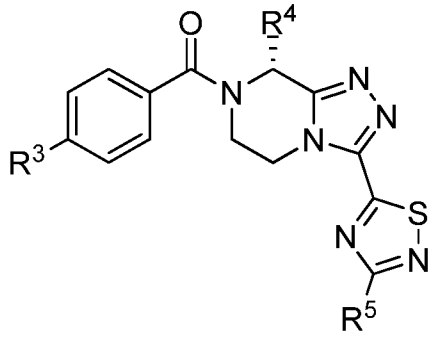
R^3 представляет собой H, F, Cl, метил, трифторметил или нитрил, предпочтительно R^3 представляет собой H, F или Cl;

R^4 представляет собой метил, этил, н-пропил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, дифторметил или фторметил, предпочтительно R^4 представляет собой метил, этил, н-пропил или гидроксиэтил;

R^5 представляет собой метил, этил, метоксиметил, трифторметил, дифторметил, фторметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил, предпочтительно R^5 представляет собой метил, этил, метоксиметил, трифторметил, дифторметил или фторметил, предпочтительно R^5 представляет собой метил, этил, трифторметил или дифторметил, предпочтительно R^5 представляет собой метил, этил или трифторметил;

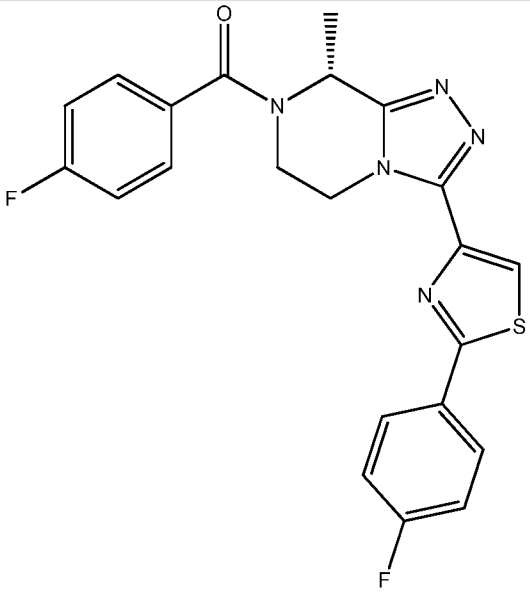
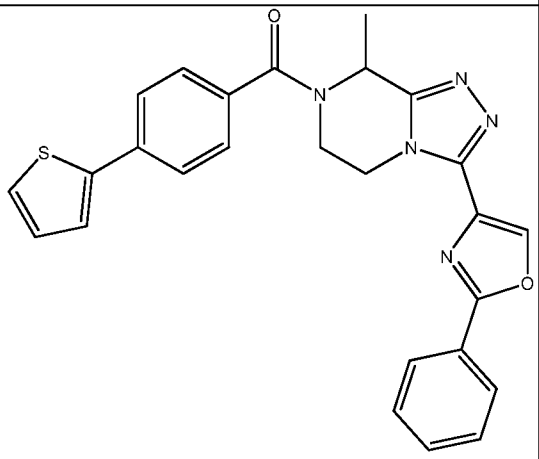
*--- означает (R)-энантиомер или рацемат.

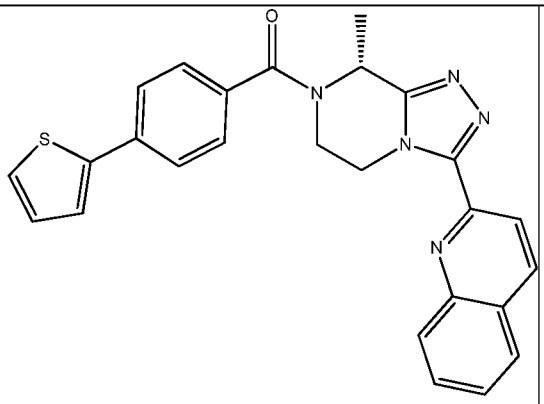
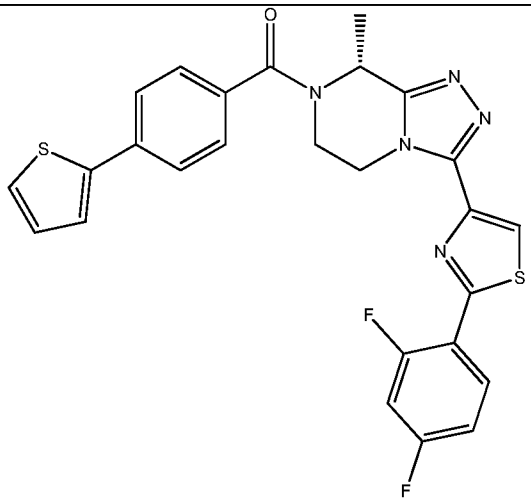
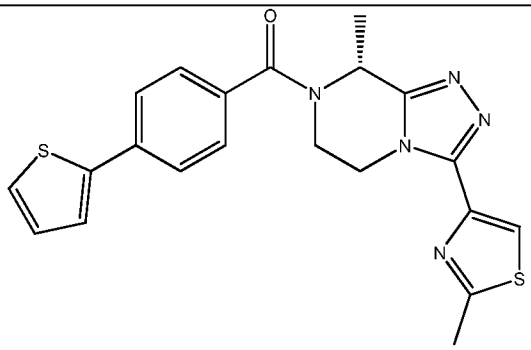
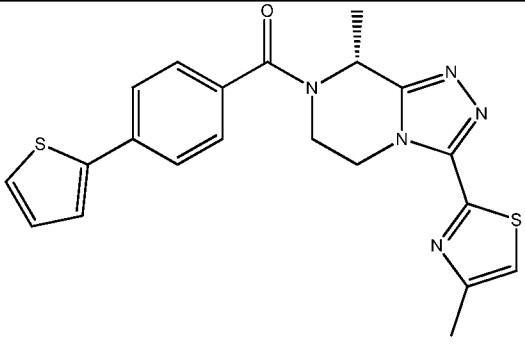
Согласно одному воплощению соединения формулы III группы (k), как раскрыто в WO2014/154895, являются соединениями формулы IIIa-1'

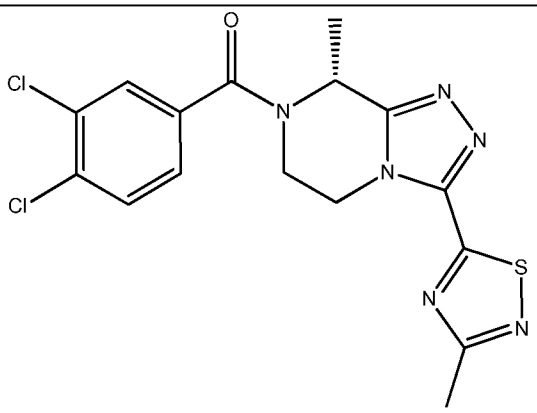
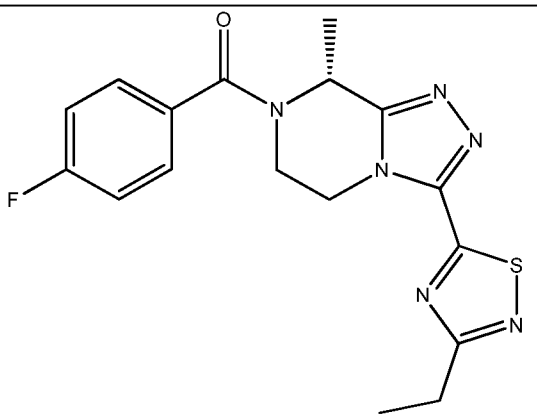
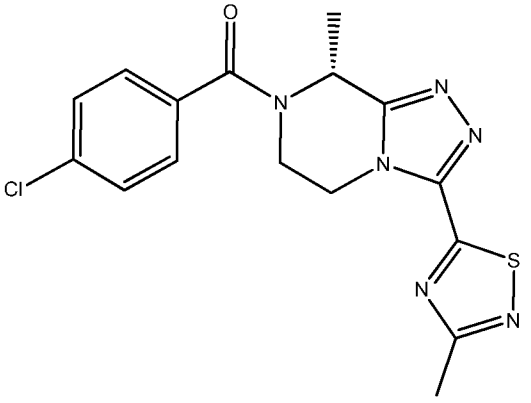
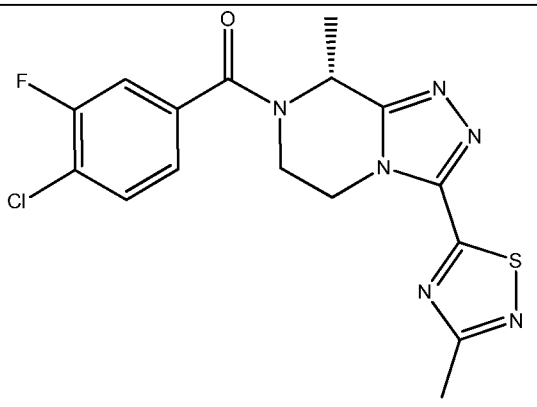


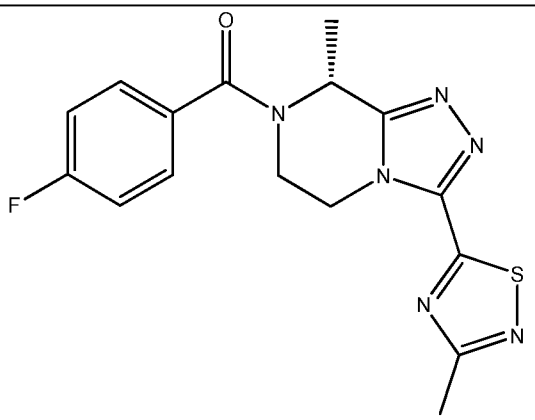
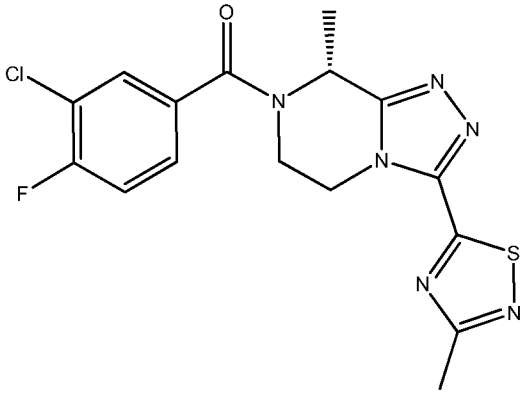
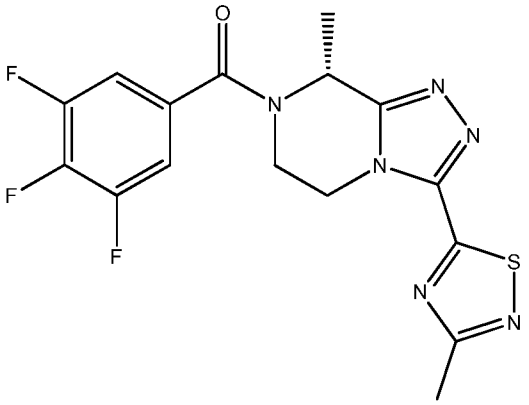
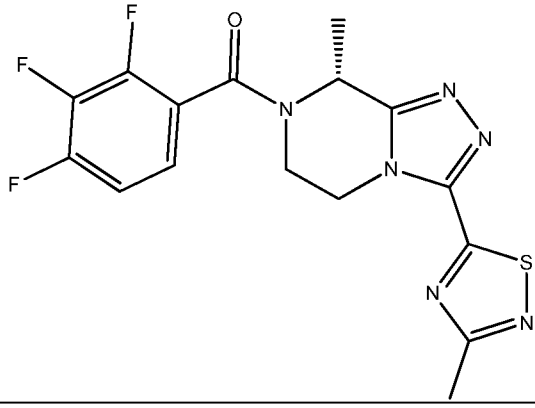
и их фармацевтически приемлемыми сольватами, где R^3, R^4 и R^5 являются такими, как определено в формуле IIIa-1.

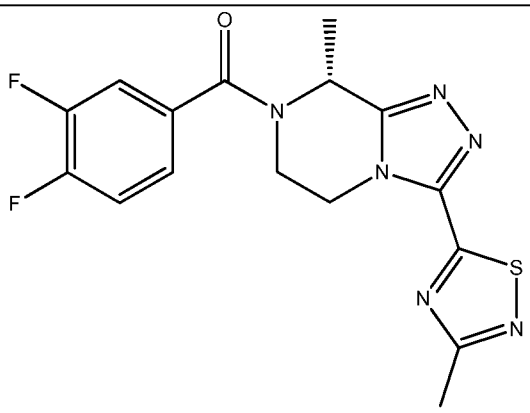
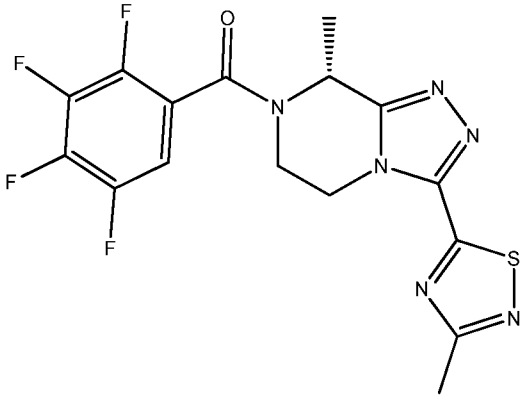
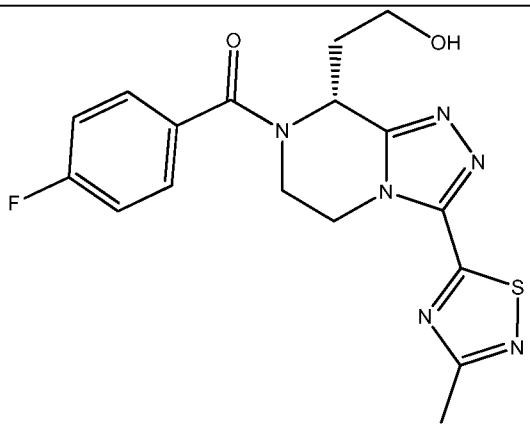
Согласно одному воплощению конкретные соединения группы (i), как раскрыто в WO2011/121137, группы (j), как раскрыто в WO2013/050424, и группы (k), как раскрыто в WO2014/154895, включают соединения, приведенные ниже:

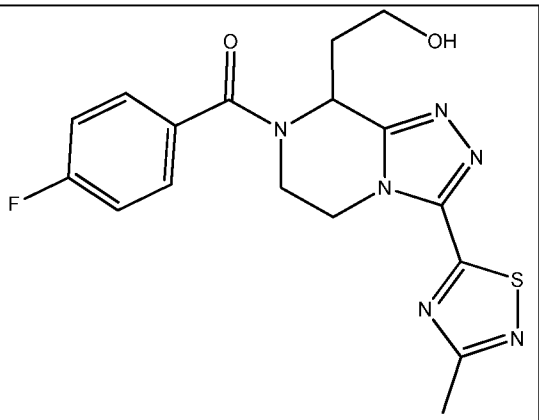
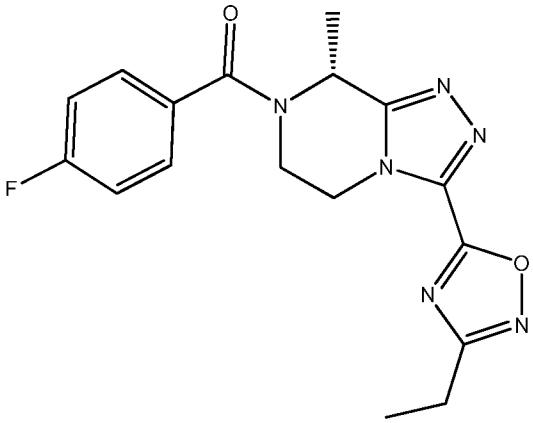
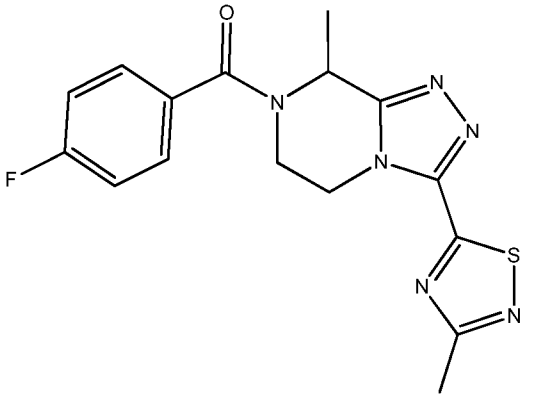
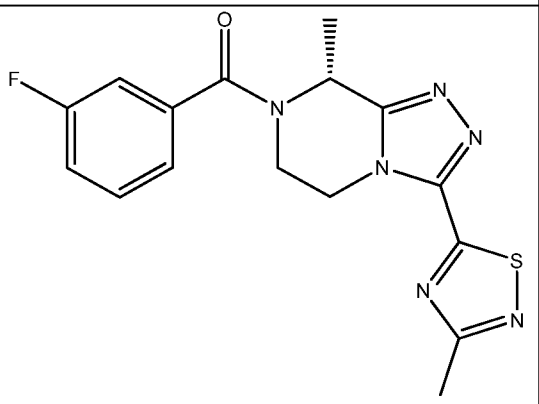
№ соед	Структура	Химическое название	ММ
i-71		(R)-(4-фторфенил)(3-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	438,5
i-114		(8-метил-3-(2-фенилоксазол-4-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-(тиофен-2-ил)фенил)метанон	468,5

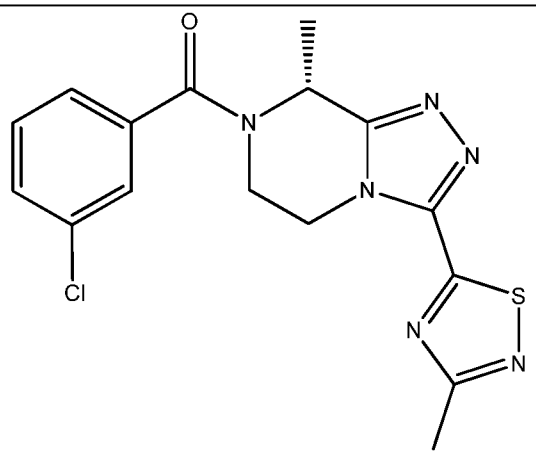
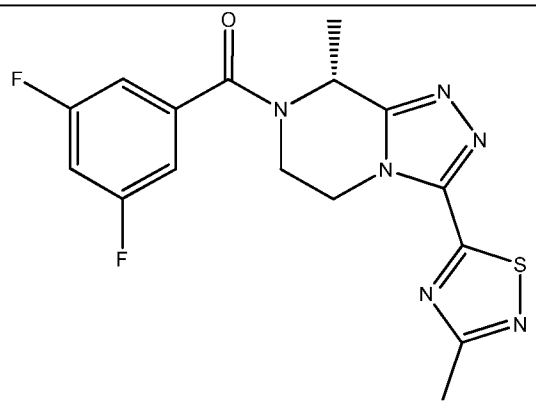
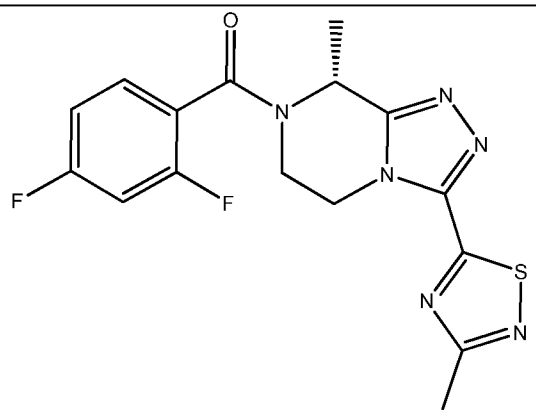
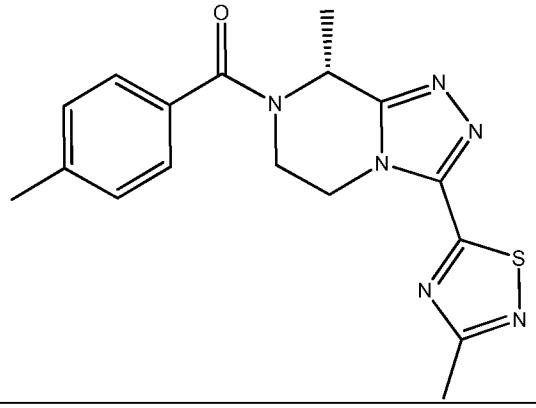
i-144		(R)-(8-метил-3-(хинолин-2-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-(тиофен-2-ил)фенил)метанон	452,5
i-156		(R)-(3-(2-(2,4-дифторфенил)тиазол-4-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-(тиофен-2-ил)фенил)метанон	520,6
j-1		(R)-(8-метил-3-(2-метилтиазол-4-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-(тиофен-2-ил)фенил)метанон	421,53
j-19		(R)-(8-метил-3-(4-метилтиазол-2-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-(тиофен-2-ил)фенил)метанон	421,54

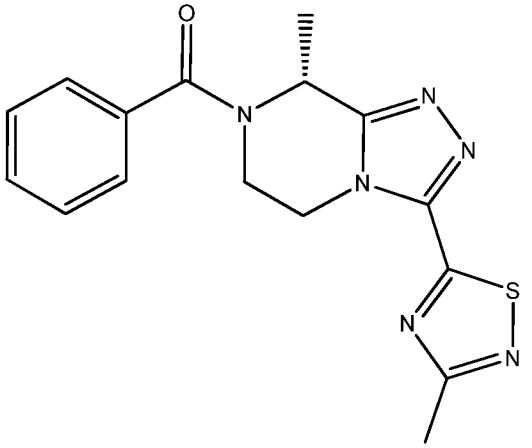
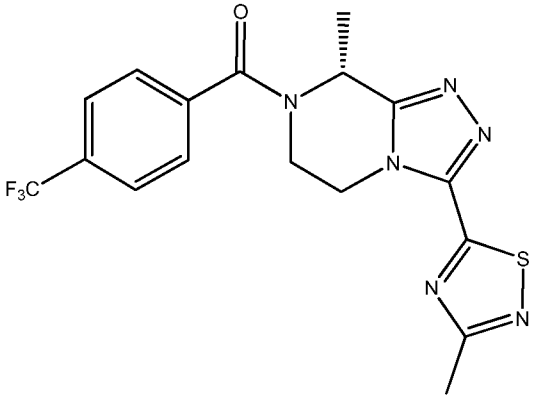
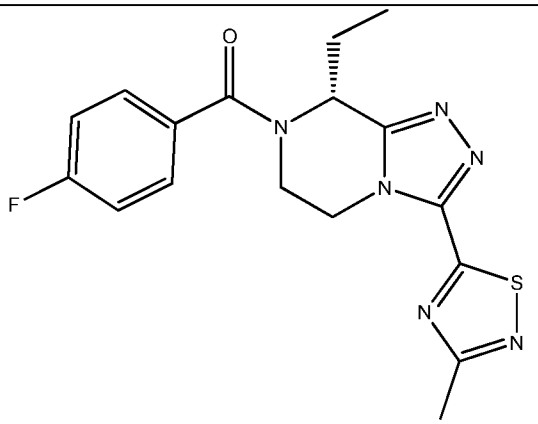
k-1		(R)-(3,4-дихлорфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	409,29
k-2		(R)-(3-(3-этил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	372,42
k-3		(R)-(4-хлорфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	374,85
k-4		(R)-(4-хлор-3-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	392,84

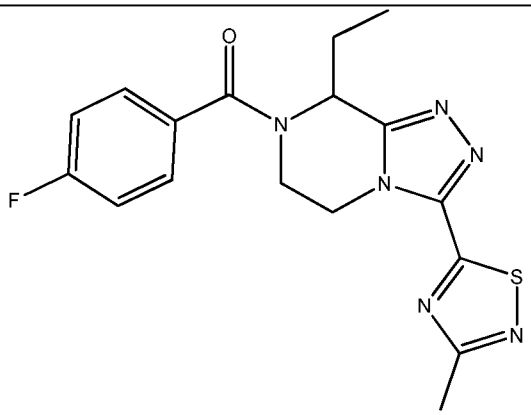
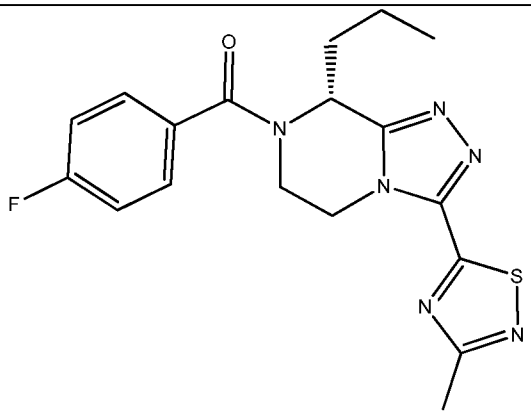
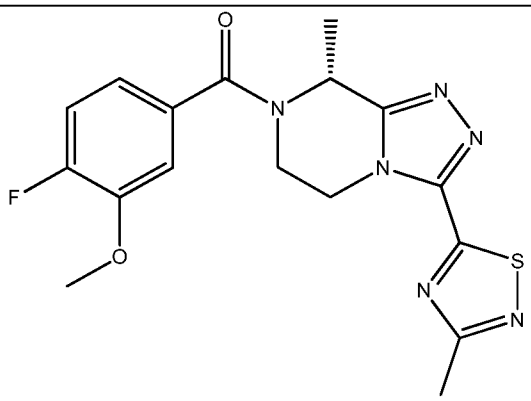
k-5		(R)-(4-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	358,39
k-6		(R)-(3-хлор-4-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	392,84
k-7		(R)-(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(3,4,5-трифторфенил)метанон	394,37
k-8		(R)-(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(2,3,4-трифторфенил)метанон	394,37

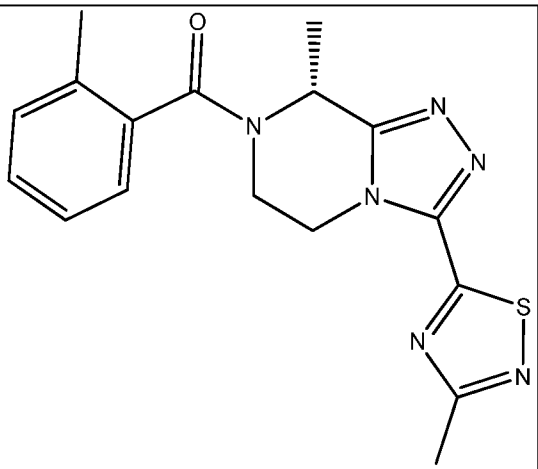
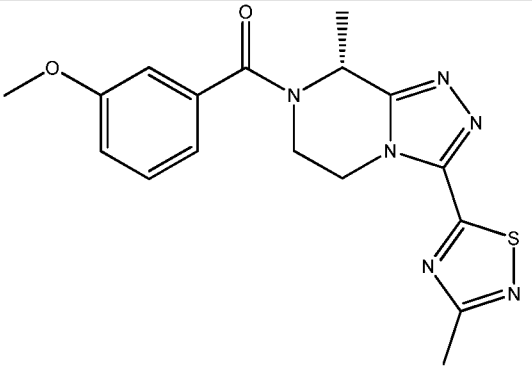
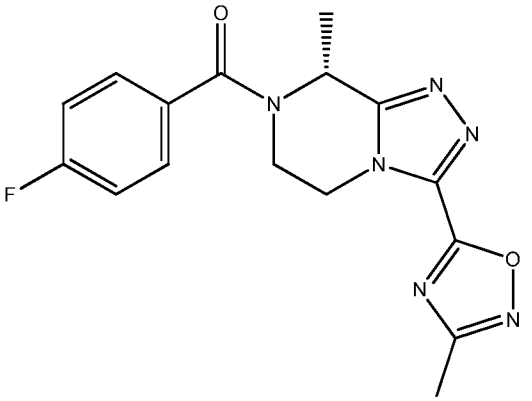
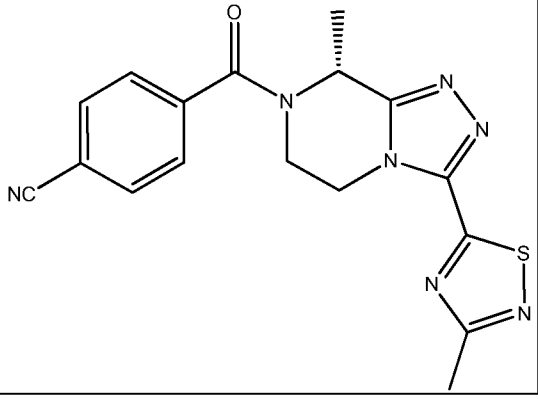
k-9		(R)-(3,4-дифторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	376,38
k-10		(R)-(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(2,3,4,5-тетрафторфенил)метанон	412,36
k-11		(R)-(4-фторфенил)(8-(2-гидроксиэтил)-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	388,42

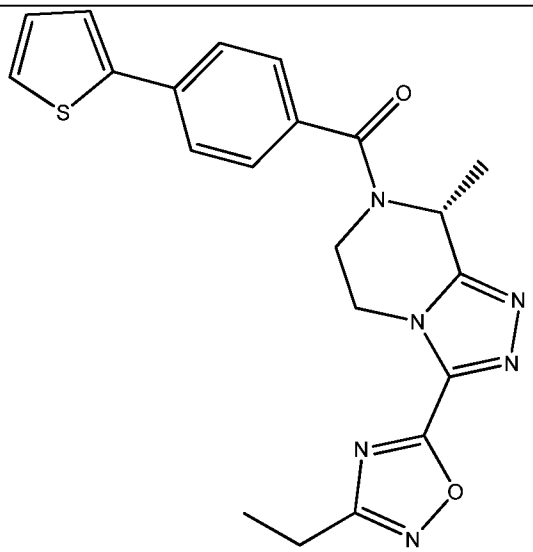
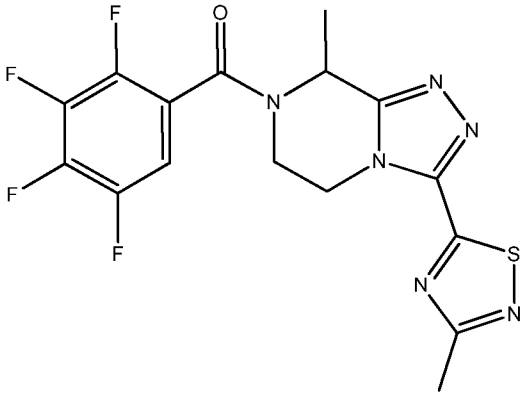
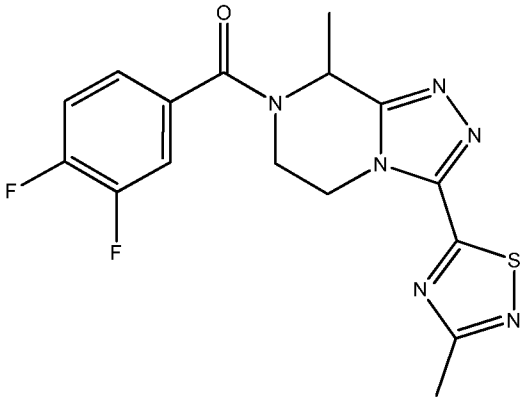
k-12		(4-фторфенил)(8-(2-гидроксиэтил)-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	388,42
k-13		(R)-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	356,35
k-14		(4-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	358,39
k-15		(R)-(3-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	358,39

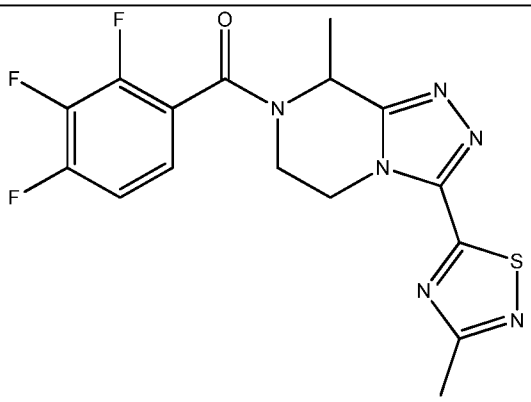
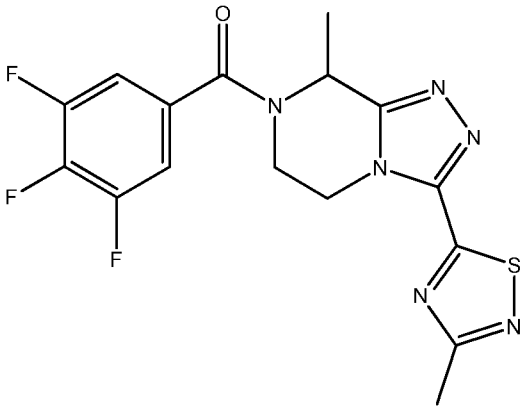
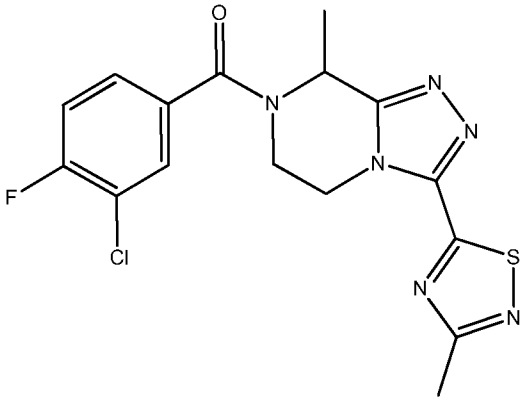
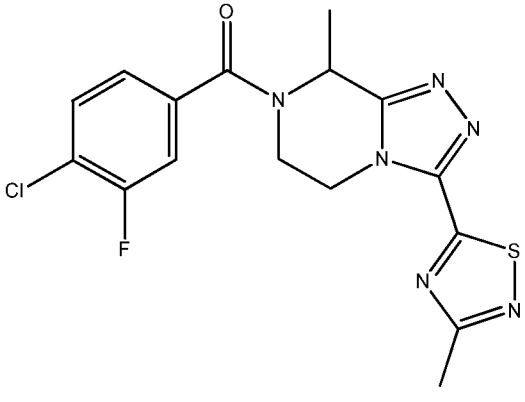
k-16		(R)-(3-хлорфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	374,85
k-17		(R)-(3,5-дифторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	376,38
k-18		(R)-(2,4-дифторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	376,38
k-19		(R)-(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(п-толил)метанон	354,43

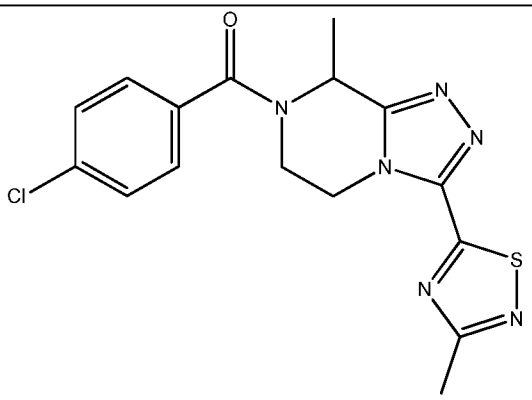
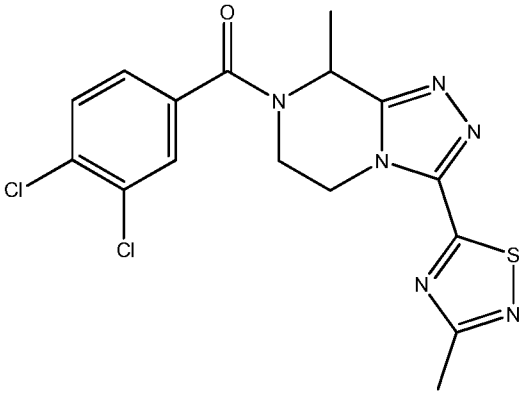
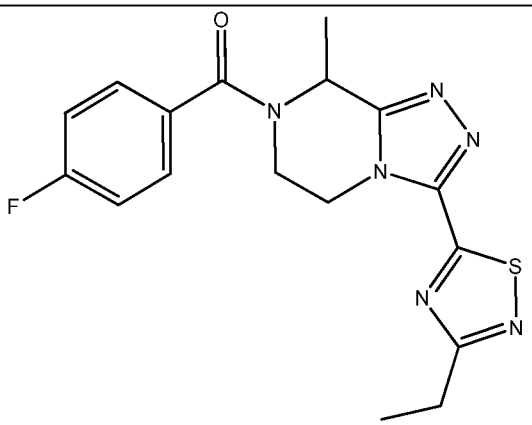
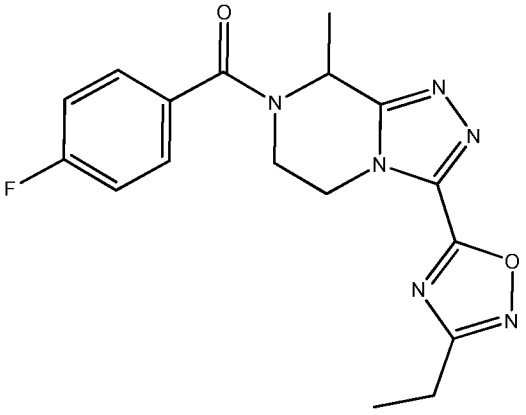
k-20		(R)-(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(фенил)метанон	340,4
k-21		(R)-(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-(трифторметил)фенил)метанон	408,4
k-22		(R)-(8-этил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	372,42

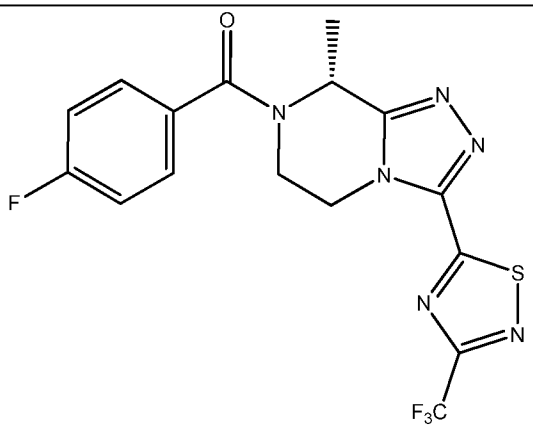
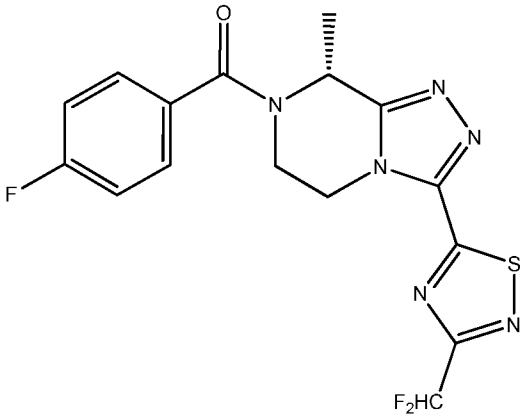
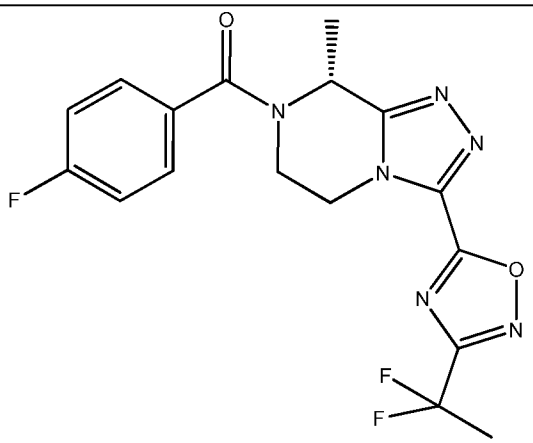
k-23		(8-этил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	372,42
k-24		(R)-(4-фторфенил)(3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-8-пропил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	386,45
k-25		(R)-(4-фтор-3-метоксифенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	388,42

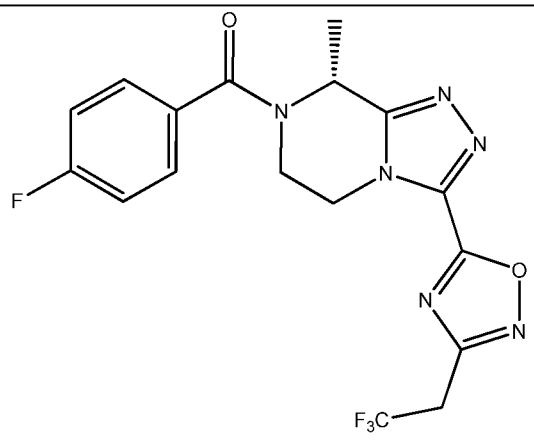
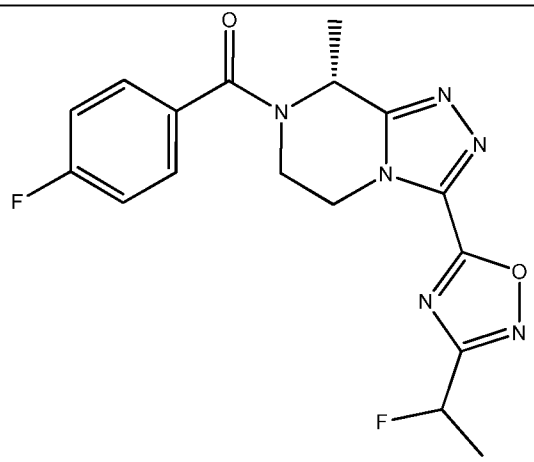
k-26		(R)-(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(о-толил)метанон	354,43
k-27		(R)-(3-метоксифенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	370,43
k-28		(R)-(4-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	342,33
k-29		(R)-4-(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-карбонил)бензонитрил	365,41

k-30		(R)-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-(тиофен-2-ил)фенил)метанон	420,49
k-31		(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(2,3,4,5-тетрафторфенил)метанон	412,36
k-32		(3,4-дифторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	376,38

k-33		(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)(2,3,4-трифторфенил)метанон	394,37
k-34		(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)(3,4,5-трифторфенил)метанон	394,37
k-35		(3-хлор-4-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)метанон	392,84
k-36		(4-хлор-3-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)метанон	392,84

k-37		(4-хлорфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	374,85
k-38		(3,4-дихлорфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	409,29
k-39		(3-(3-этил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	372,42
k-40		(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	356,35

k-41		(R)-(4-фторфенил)(8-метил-3-(3-(трифторметил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	412,36
k-42		(R)-(3-(3-(дифторметил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	394,37
k-43		(R)-(3-(3-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	392,34

k-44		(R)-(4-фторфенил)(8-метил-3-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон	410,33
k-45		((8R)-3-(3-(1-фторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-метил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)(4-фторфенил)метанон	374,34

и их фармацевтически приемлемые сольваты.

В таблице 1 термин "соед" означает соединение. Соединения называли, используя ChemBioDraw® Ultra версии 12.0 (PerkinElmer).

Согласно конкретному воплощению антагонист NK3R представляет собой k-5.

Согласно конкретному воплощению антагонист NK3R не представляет собой SB 222200.

Составы, включающие антагонисты NK3R

Настоящее изобретение также относится к составам, включающим антагонисты NK3R, для применения в терапевтическом или косметологическом лечении излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела, предпочтительно в терапевтическом лечении излишних жировых отложений на теле и/или предотвращении прибавления жировых отложений на теле.

В случае терапевтического лечения излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела, предпочтительно в терапевтическом лечении

излишних жировых отложений на теле и/или предотвращении прибавления жировых отложений на теле состав представляет собой фармацевтическую композицию. Согласно одному воплощению фармацевтическая композиция включает антагонист NK3R, как описано выше, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, такой как например по меньшей мере один носитель, разбавитель, эксципиент и/или вспомогательное вещество. Как указано выше, антагонист NK3R может представлять собой стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, гидрат кислой соли, N-оксид или изоморфную кристаллическую форму.

В случае косметологического лечения излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела состав представляет собой косметическую композицию. Согласно одному воплощению косметическая композиция включает антагонист NK3R, как описано выше, и по меньшей мере один физиологически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент и/или вспомогательное вещество. Как указано выше, антагонист NK3R может представлять собой стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, гидрат кислой соли, N-оксид или изоморфную кристаллическую форму.

Состав антагониста NK3R для применения по настоящему изобретению, а также его количество зависят от терапевтической или косметической цели лечения, и очевидны квалифицированному специалисту.

В качестве неограничивающих примеров такие составы могут находиться в форме, подходящей для перорального введения, для парентерального введения (такого как внутривенная, внутримышечная или подкожная инъекция или внутривенное вливание), для местного введения (включая глазное), для введения путем ингаляции, для трансдермального введения, такого как, например, посредством кожного пластыря, посредством имплантата, посредством суппозитория и т.п. Такие подходящие формы введения – которые могут быть твердыми, полутвердыми или жидкими в зависимости от способа введения – а также способы и носители, разбавители и эксципиенты для применения для их получения очевидны квалифицированному специалисту; ссылка сделана, например, на последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences.

Некоторые предпочтительные, но неограничивающие примеры таких препаратов включают таблетки, пилюли, порошки, леденцы, пакетики, облатки, эликсиры, суспензии, эмульсии, растворы, сиропы, аэрозоли, мази, крема, лосьоны, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, капли, стерильные инъекционные растворы и стерильные упакованные порошки (которые

обычно повторно растворяют перед применением) для введения в виде болюса и/или для непрерывного введения, которые могут быть разработаны с носителями, эксципиентами и разбавителями, которые подходят по существу для таких составов, такими как лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, целлюлоза, (стерилизованная) вода, метилцеллюлоза, метил- и пропилгидроксибензоаты, тальк, стеарат магния, пищевые масла, растительные масла и минеральные масла, или их подходящие смеси. Составы необязательно могут содержать другие вещества, которые широко используются в таких составах, такие как смазывающие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, диспергирующие агенты, дезинтегранты, объемообразующие агенты, наполнители, консерванты, подсластители, ароматизаторы, регуляторы текучести, разделительные агенты и т.п. Композиции также могут быть разработаны таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного соединения(й), содержащихся в них.

Согласно конкретному воплощению состав находится в форме, подходящей для перорального введения. Согласно предпочтительному воплощению состав находится в форме таблеток, пилюль, порошков, леденцов, пакетиков, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей, мягких и твердых желатиновых капсул или капель. Согласно конкретному воплощению состав находится в форме таблеток. Согласно другому конкретному воплощению состав находится в форме мягких или твердых желатиновых капсул. Согласно другому конкретному воплощению состав находится в форме сыпучего порошка, предпочтительно содержащегося в пакетиках.

Составы по изобретению предпочтительно находятся в стандартной лекарственной форме, и могут быть подходящим образом упакованы, например в коробке, блистере, пузырьке, флаконе, пакетике, ампуле или в любом другом подходящем резервуаре для однократной дозы или многократных доз или контейнере (который может быть соответствующим образом маркирован); необязательно с одним или более вкладышами, содержащими информацию о продукте и/или инструкции по применению. Как правило, такие единичные дозировки содержат между 0,05 и 1000 мг, и обычно между 1 и 500 мг, предпочтительно между 2 и 150 мг антагониста NK3R, например, приблизительно 2, 4, 8, 16, 32, 64 или 128 мг на единичную дозировку. Согласно другому

воплощению такие единичные дозировки содержат между 0,05 и 1000 мг, и обычно между 1 и 500 мг, предпочтительно между 2 и 400 мг, предпочтительно между 2 и 200 мг антагониста NK3R на единичную дозировку.

В зависимости от терапевтического или косметологического применения и способа введения антагонист NK3R обычно вводят между 0,001 и 10 мг на килограмм веса тела, чаще между 0,01 и 4 мг на килограмм веса тела, предпочтительно между 0,02 и 1,5 мг на килограмм веса тела, например приблизительно 0,02, 0,04, 0,08, 0,16, 0,32, 0,64 или 1,28 мг на килограмм веса тела пациента в день, которые могут быть введены в виде однократной суточной дозы, разделенными на одну или более суточных доз, или по существу непрерывно, например, при использовании капельного вливания. Согласно другому воплощению антагонист NK3R обычно вводят между 0,001 и 10 мг на килограмм веса тела, чаще между 0,01 и 7 мг на килограмм веса тела, предпочтительно между 0,03 и 3,5 мг на килограмм веса тела пациента в день, которые могут быть введены в виде однократной суточной дозы, разделенными на одну или более суточных доз, или по существу непрерывно, например, при использовании капельного вливания.

Согласно одному воплощению менее 55 мг антагониста NK3R вводят пациенту, предпочтительно менее 40 мг, более предпочтительно менее 30 мг, даже более предпочтительно менее 20 мг. Согласно другому воплощению более 55 мг антагониста NK3R вводят пациенту, предпочтительно от 55 до 200 мг, более предпочтительно от 60 до 180 мг.

Согласно одному воплощению антагонисты NK3R для применения в терапевтическом или косметологическом способах по изобретению могут быть введены в сочетании с другими терапевтическими агентами и/или активными ингредиентами.

В одном воплощении изобретения антагонист NK3R может быть введен в сочетании с другими дополнительными активными веществами или соединениями при условии, что указанные дополнительные активные вещества или соединения не вредят терапевтической или косметической активности антагониста NK3R для применения по изобретению.

Преимущественно, дополнительное активное вещество стимулирует потерю веса или снижение жировых отложений на теле и/или способствует предотвращению прибавления веса или развития жировых отложений на теле.

Любое дополнительное соединение, представляющее диетологический интерес и/или стимулирующее потерю веса или снижение жировых отложений на

теле, или предотвращающее прибавление жировых отложений, также можно добавить к антагонисту NK3R для применения по изобретению в фармацевтической или косметической форме. Соединение может представлять собой, например, витамины, минеральные соли, незаменимые аминокислоты, незаменимые жирные кислоты, олигоэлементы, разные натуральные экстракты, волокна, антиоксиданты, флавоноиды.

В случае комбинированного режима антагонист NK3R и другие активные вещества могут быть введены с точки зрения лекарственных форм либо по-отдельности, либо в сочетании друг с другом, и с точки зрения их времени введения либо последовательно, либо одновременно. Таким образом, введение одного составляющего агента может происходить до, одновременно или после введения другого составляющего агента(ов).

Применения

Настоящее изобретение относится к применению антагонистов NK3R и их составов, как описано выше, для терапевтического или косметологического лечения излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела, предпочтительно в терапевтическом лечении излишних жировых отложений на теле и/или предотвращении прибавления жировых отложений на теле.

"Терапевтическое лечение" следует отличать от "косметологического лечения". Если не указано иное, то под "лечением" следует понимать "терапевтическое лечение". То же самое применимо к родственным терминам "лечить" и "подвергающийся лечению".

Терапевтическое применение

Применительно к терапевтическому лечению под "избытком жировых отложений на теле и/или избыточным весом тела" у пациента следует понимать "патологический избыток жировых отложений на теле и/или избыточный вес тела", т.е. относящиеся к избытку жировых отложений на теле и/или избыточному весу тела, связанных с возрастающей тяжестью заболевания (обычно расстройств метаболизма глюкозы, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, диабета или сосудистых расстройств); особенно в случае абдоминального ожирения. Кроме того, в данном контексте под "предотвращением прибавления жировых отложений на теле у пациента" следует понимать отношение к предотвращению прибавления жировых отложений на теле, где, если бы прибавление жировых отложений произошло, то имел бы место избыток жировых отложений на теле, связанный с возрастающей тяжестью заболевания (обычно расстройств метаболизма глюкозы, резистентности к инсулину, метаболического

синдрома, диабета или сосудистых расстройств); особенно в случае абдоминального ожирения. Под термином "избыточный вес" понимают медицинское состояние, при котором накоплены излишние жировые отложения на теле до такой степени, что это может оказывать отрицательное воздействие на здоровье, приводя к уменьшенной продолжительности жизни и/или повышенным проблемам со здоровьем. Индекс массы тела (ИМТ), измерение, которое сравнивает вес и рост, определяет людей, как людей с "избыточным весом", если их ИМТ находится между 25 и 30 кг/м^2, и как "тучных", когда он больше 30 кг/м^2. Следовательно, пациенты с избыточным весом не являются тучными.

В общем значении "терапевтическое лечение" относится к лечебным, профилактическим или предупредительным мерам и отсрочке начала заболевания; где целью является откладывание, предотвращение или замедление (уменьшение) намеченного патологического состояния или расстройства у пациента. Термин "пациент" относится к теплокровному животному, более предпочтительно человеку, которое/который ждет или получает медицинскую помощь, или является или станет субъектом медицинской процедуры, или проверяется на развитие заболевания. Пациенты включают тех, кто уже с расстройством, а также тех, кто предрасположен к наличию расстройства, или тех, у кого расстройство должно быть предотвращено или отложено.

В одном воплощении "терапевтическое лечение" означает выполнение одного или более следующих пунктов у пациента, который страдает от патологического избытка жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела: (a) снижение тяжести излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела; (b) ограничение или предотвращение развития излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела; (c) ингибирование ухудшения излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела; и (d) ограничение или предотвращение повторного появления излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела у пациентов, которые прежде имели излишние жировые отложения на теле и/или избыточный вес тела.

В одном воплощении пациент является успешно "вылеченным", если после получения терапевтического количества активного агента, пациент демонстрирует наблюдаемую и/или измеряемую стабильность или снижение веса тела и/или массы жировых отложений на теле; и/или облегчение до некоторой степени одного или более симптомов, связанных с избыточным весом тела и/или излишними жировыми отложениями на теле; пониженную заболеваемость и смертность, и улучшение качества жизненных аспектов. Вышеприведенные параметры оценки

успешного лечения и улучшения заболевания легко измерить обычными способами, знакомыми квалифицированному специалисту.

Согласно одному воплощению "лечение избыточного веса тела" означает, что введение антагониста NK3R, такого как определено в данном документе, и с дозировкой, определенной квалифицированным специалистом в данной области техники, позволяет уменьшить вес подвергаемых лечению пациентов. Также такой антагонист NK3R позволяет предотвратить прибавление веса и/или стабилизировать вес насколько возможно, и/или отсрочить развитие избыточного веса тела, особенно у пациента, подверженного риску развития избыточного веса тела.

Согласно одному воплощению "лечение излишних жировых отложений на теле" означает, что введение антагониста NK3R, такого как определено в данном документе, и с дозировкой, определенной квалифицированным специалистом в данной области техники, позволяет уменьшить жировые отложения на теле подвергаемых лечению пациентов. Также такой антагонист NK3R позволяет предотвратить накопление жировых отложений на теле и/или поддерживать жировые отложения на теле максимально уменьшенными, и/или отсрочить накопление жировых отложений на теле, особенно у пациента, подверженного риску развития избыточного веса тела и/или развития излишних жировых отложений на теле патологической природы (т.е. связанных с растущей тяжестью заболевания); как это часто бывает с абдоминальным ожирением.

Согласно одному воплощению "лечение избытка жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела" относится к любому одному или более чем одному лечению, предотвращению, прекращению и снижению прибавления веса, в результате чего по меньшей мере один или более следующих пунктов достигнуты:

уменьшение жировых отложений на теле и/или веса тела, предпочтительно уменьшение жировых отложений на теле;

предотвращение прибавления веса и/или прекращение прибавления веса;

снижение или поддержание уровней триглицеридов в плазме;

улучшение резистентности к лептину;

снижение гипергликемии и/или уменьшение заболеваемости или тяжести диабета;

снижение гиперлипидемии и/или гипертриглицеридемии;

уменьшение потребления пищи;

улучшение по меньшей мере одного состояния, связанного с прибавлением веса, включая сердечно-сосудистое расстройство, расстройство сна, состояние обмена веществ, родственного диабету состояния;

по меньшей мере частичное улучшение (например, прекращение или снижение частоты) состояния, выбранного из неумеренного приема пищи, синдрома ночного приема пищи, навязчивого приема пищи, компульсивного приема пищи или булимии.

Таким образом, настоящее изобретение относится к антагонисту NK3R для применения в лечении избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле, особенно лечении излишних жировых отложений на теле и/или предотвращении прибавления жировых отложений на теле. Согласно одному воплощению изобретение относится к антагонисту NK3R для применения в терапевтическом лечении патологического избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле. Согласно одному воплощению изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей антагонист NK3R, для применения в терапевтическом лечении патологического избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле.

Согласно одному воплощению изобретение относится к применению антагониста NK3R в изготовлении лекарственного средства для лечения избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле. Согласно конкретному воплощению изобретение относится к применению антагониста NK3R в изготовлении лекарственного средства для лечения избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле, включающем изготовление таблеток, включающих антагонист NK3R. Согласно конкретному воплощению изобретение относится к применению антагониста NK3R в изготовлении лекарственного средства для лечения избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле, включающем изготовление капсул, включающих антагонист NK3R. Согласно конкретному воплощению изобретение относится к применению антагониста NK3R в изготовлении лекарственного средства для лечения избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле, включающем изготовление пакетиков с сыпучим порошком, включающем антагонист NK3R.

Согласно одному воплощению изобретение относится к способу лечения избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле, согласно которому вводят эффективное количество антагониста NK3R пациенту, страдающему от избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на

теле, и необязательно возобновляют указанное введение до получения требуемого терапевтического эффекта.

Согласно одному воплощению изобретение также относится к способу лечения избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле, согласно которому вводят эффективное количество фармацевтической композиции, включающей антагонист NK3R, пациенту, страдающему от избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле, и необязательно возобновляют указанное введение до получения требуемого терапевтического эффекта.

Термин "терапевтически эффективное количество" (или проще "эффективное количество"), как используется в данном документе, означает количество активного агента (например, антагониста NK3R), которое является эффективным для лечения патологических излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела. Эффективное количество может изменяться от пациента к пациенту в зависимости от возраста, размера и здоровья пациента, природы и степени состояния, подвергаемого лечению, рекомендаций лечащего врача и терапевтических средств или сочетаний терапевтических средств, выбранных для введения.

Особенно изобретение относится к лечению и/или предотвращению накопления абдоминального жира, влияние которого чрезвычайно тревожно с точки зрения заболеваемости и смертности.

При лечении по изобретению потеря жировых отложений на теле происходит без какой-либо потери мышечной массы тела (т.е. без мышечной атрофии), таким образом потеря веса по существу связана с направленной потерей жировых отложений на теле.

При лечении по изобретению потеря жировых отложений на теле происходит без какой-либо потери минеральной плотности костей или уровня минерализации костей, таким образом потеря веса по существу связана с направленной потерей жировых отложений на теле.

При лечении по изобретению потеря жировых отложений на теле происходит без какой-либо потери минеральной плотности костей или уровня минерализации костей и без какой-либо потери мышечной массы тела (т.е. без мышечной атрофии), таким образом потеря веса по существу связана с направленной потерей жировых отложений на теле.

В конкретном воплощении согласно способу лечения по изобретению можно вводить по меньшей мере одно дополнительное активное вещество для того же

самого терапевтического показания и/или для взаимосвязанных показаний. В предпочтительном воплощении антагонист NK3R является единственным веществом, вводимом в качестве активного вещества для лечения избыточного веса тела и/или излишних жировых отложений на теле.

Терапевтическое применение антагонистов NK3R по настоящему изобретению предназначено для пациентов, которые страдают от патологического избытка жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела, особенно для пациентов, которые страдают от патологического избытка жировых отложений на теле. Терапевтическое применение антагонистов NK3R по настоящему изобретению также предназначено для пациентов, которые предрасположены к патологическому избытку жировых отложений на теле и/или избыточному весу тела, особенно для пациентов, которые предрасположены к патологическому избытку жировых отложений на теле. Согласно конкретному воплощению в настоящем изобретении пациенты не страдают от ожирения.

Терапевтическое применение антагонистов NK3R по настоящему изобретению для лечения излишних жировых отложений на теле и/или предотвращения прибавления жировых отложений на теле предназначено для пациентов, которые являются лептин-чувствительными пациентами, предпочтительно лептин-чувствительными пациентами женского пола. В данном контексте согласно одному воплощению "лептин-чувствительные пациенты" охватывают (i) пациентов, у которых уровни циркулирующего лептина являются низкими (гиполептинемическое (англ. hypoleptinemic) состояние), и (ii) пациентов, у которых уровни циркулирующего лептина являются нормальными, но в любом случае пациенты пребывают в лептин-чувствительном состоянии. В данном контексте согласно конкретному воплощению "лептин-чувствительные пациенты" относятся к пациентам, у которых изменение уровней циркулирующего лептина влияет на массу жировых отложений на теле.

Согласно одному воплощению пациенты представляют собой индивидуумы, страдающие от гормонального дисбаланса. Согласно конкретному воплощению пациенты представляют собой индивидуумы с риском прибавления веса вследствие ожидаемого снижения уровней половых гормонов (а именно, андрогенов в случае мужчин и эстрогенов в случае женщин). Конкретные примеры включают:

женщин, подвергающихся понижающим эстроген способам лечения, например, в случае лечения рака молочной железы, шейки матки, матки; или для

лечения расстройств женского здоровья, таких как эндометриоз, миомы матки, тяжелое менструальное кровотечение и синдром поликистозных яичников (СПКЯ);

женщин, испытывающих естественные, возрастные снижения эстрогенов, происходящие в период перименопаузы и постменопаузы;

мужчин, подвергающихся понижающим андроген способам лечения; например, в случае лечения рака предстательной железы или доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ);

мужчин, испытывающих естественные, возрастные снижения циркулирующего тестостерона.

Согласно конкретному воплощению пациенты являются женщинами, особенно женщинами, которые претерпевают изменения уровней гормонов яичников.

Согласно конкретному воплощению пациенты являются женщинами, подвергающимися понижающим эстроген способам лечения. Согласно конкретному воплощению пациенты являются женщинами, испытывающими естественные, возрастные снижения эстрогенов.

Согласно конкретному воплощению пациенты являются мужчинами, подвергающимися понижающим андроген способам лечения. Согласно конкретному воплощению пациенты являются мужчинами, испытывающими естественные, возрастные снижения циркулирующего тестостерона.

Согласно одному воплощению пациенты представляют собой индивидуумы, страдающие от генетической предрасположенности к избыточному весу тела.

Согласно одному воплощению пациенты представляют собой индивидуумы, для которых считается, что жиро-специфическое снижение веса приносит терапевтическую пользу. Конкретные примеры включают индивидуумы с избыточным весом; индивидуумы, проходящие лечение, которое сопровождаются прибавлением веса, включая, но не ограничиваясь этим, гормональное лечение, а также стероиды, обезболивающие или антипсихотические лекарственные средства; индивидуумы, имеющие неадекватное пищевое поведение.

Согласно одному воплощению пациенты представляют собой индивидуумы с избыточным весом. Согласно конкретному воплощению пациенты не являются тучными. Согласно одному воплощению пациенты представляют собой индивидуумы, проходящие лечение, которое может вызвать прибавление веса. Согласно одному воплощению пациенты представляют собой индивидуумы, имеющие неадекватное пищевое поведение.

Также настоящее изобретение относится к применению антагонистов NK3R и их составов, как описано выше, для повышения уровней циркулирующего лептина у пациента, нуждающегося в этом. Согласно одному воплощению изобретение относится к антагонисту NK3R для применения в повышении уровней циркулирующего лептина у пациента. Согласно одному воплощению изобретение относится к применению антагониста NK3R для изготовления лекарственного средства для повышения уровней циркулирующего лептина у пациента. Также согласно изобретению предложен способ повышения уровней циркулирующего лептина у пациента, согласно которому вводят антагонист NK3R пациенту, нуждающемуся в этом.

Также настоящее изобретение относится к применению антагонистов NK3R и их составов, как описано выше, для лечения связанных с лептином заболеваний. Согласно одному воплощению изобретение относится к антагонисту NK3R для применения в лечении связанного с лептином заболевания. Согласно одному воплощению изобретение относится к применению антагониста NK3R для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения связанных с лептином заболеваний. Также согласно изобретению предложен способ лечения связанного с лептином заболевания, согласно которому вводят антагонист NK3R пациенту, нуждающемуся в этом.

Согласно одному воплощению заболевание связано с лептином, когда уровни циркулирующего лептина ниже по сравнению со здоровыми субъектами. Определение уровней циркулирующего лептина, особенно в крови и/или плазме, можно осуществлять способами, известными квалифицированным специалистам в данной области техники, такими как, например твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA, от англ. "enzyme-linked immunosorbent assay").

Согласно воплощению заболевание связано с лептином, когда изменяется структура лептина или гена лептина, и таким образом его функция, или когда изменяется структура рецептора лептина или гена рецептора лептина, и таким образом его функция, по сравнению со здоровыми субъектами.

Согласно воплощению "связанное с лептином заболевание" является заболеванием, при котором повышающиеся уровни лептина могут улучшить или нормализовать большинство из фенотипов пациента и также являются полезными для пациента. Связанные с лептином заболевания охватывают (i) заболевания, когда уровни циркулирующего лептина являются низкими (гиполептинемическое состояние), и (ii) заболевания, при которых уровни циркулирующего лептина

являются нормальными, но в любом случае пациенты подвержены таким заболеваниям, находясь в лептин-чувствительном состоянии.

В одном воплощении связанное с лептином заболевание выбрано из нарушений обмена веществ, таких как диабет (особенно диабет 1-ого типа), сердечно-сосудистые заболевания или метаболический синдром; расстройств регуляции липидов, таких как липодистрофия, включая врожденную и приобретенную липодистрофию, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) или гиперлипидемия; врожденного дефицита лептина (ВДЛ); гипоталамической аменореи, включая вызванную физической нагрузкой гипоталамическую аменорею; синдрома Рабсона-Менденхолла; остеопороза.

Согласно одному воплощению изобретение относится к применению антагониста NK3R в качестве лептин заместительной терапии в любом лептин-чувствительном состоянии. В одном воплощении изобретение относится к применению антагониста NK3R в качестве продукта замещения рекомбинантного лептина, предпочтительно в качестве продукта замещения рекомбинантного метионила человеческого лептина, более предпочтительно в качестве продукта замещения метрелептина.

Косметологическое применение

Также настоящее изобретение относится к применению антагонистов NK3R или их составов в косметологическом лечении излишних жировых отложений на теле и/или избыточного веса тела у субъекта.

В косметологическом смысле под "избытком жировых отложений на теле и/или избыточным весом тела" у субъекта следует понимать "неэстетический избыток жировых отложений на теле и/или избыточный вес тела", т.е. относящиеся к избыточному весу тела или накоплению жировых отложений, которые не связаны с патологическими состояниями или растущей тяжестью заболевания. Такой избыточный вес тела или жировые отложения на теле обычно находятся в виде целлюлита и предпочтительно распространены в соответствии с гиноидным типом.

Термин "субъект" относится к теплокровному животному, более предпочтительно человеку, которое/который имеет хорошее здоровье, с нормальной полнотой, т.е. имеющему ИМТ от 18,5 до 25 кг/м^2, избыточный вес тела или накопление жировых отложений которого не связано с патологическими состояниями или растущей тяжестью заболевания (обычно расстройств метаболизма глюкозы, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, диабета или сосудистых расстройств).

"Косметологическое лечение" предназначено для обеспечения эстетического/косметического эффекта у субъектов путем улучшения внешнего вида тела через стимулирование потери веса тела и/или жировых отложений на теле. Что позволяет субъектам стабилизировать вес и оставаться стройными без локализованных жировых отложений. Косметологический способ по изобретению особенно подходит для уменьшения целлюлита, в частности на бедрах и ягодицах.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу косметологического лечения для улучшения внешнего вида тела путем стимулирования потери веса тела и/или жировых отложений на теле у субъекта, согласно которому вводят указанному субъекту антагонист рецептора NK-3, как определено выше, и необязательно возобновляют указанное введение до получения ожидаемого косметического эффекта.

Согласно одному воплощению настоящее изобретение также относится к способу косметологического лечения для улучшения внешнего вида тела путем стимулирования потери веса тела и/или жировых отложений на теле у субъекта, согласно которому вводят указанному субъекту косметическую композицию, включающую антагонист рецептора NK-3, как определено выше, и необязательно возобновляют указанное введение до получения ожидаемого косметического эффекта.

Косметологический способ по изобретению не является терапевтическим.

Согласно одному воплощению косметологический способ по изобретению предназначен для субъектов, которые являются здоровыми индивидуумами. Главным образом субъекты имеют нормальную полноту в соответствии со стандартами ВОЗ, и таким образом не являются тучными.

Преимущественно в косметологическом способе по изобретению потеря жировых отложений на теле происходит без какой-либо потери мышечной массы тела (т.е. без мышечной атрофии), таким образом потеря веса по существу связана с направленной потерей жировых отложений на теле.

Согласно конкретному воплощению в косметологическом способе по изобретению антагонист NK3R приспособлен к пероральному введению и предназначен для приема в виде биологически активной добавки. Она может включать любое дополнительное соединение, представляющее диетологический интерес и/или стимулирующее потерю веса или уменьшение жировых отложений на теле. Она могла бы включать, например, витамины, минеральные соли, незаменимые аминокислоты, незаменимые жирные кислоты, олигоэлементы, разные натуральные экстракты, волокна, антиоксиданты, флавоноиды. Также

можно упомянуть природные компоненты, которые обладают снижающими аппетит свойствами.

В конкретном воплощении антагонист NK3R является единственным веществом, вводимом в качестве активного вещества для коррекции фигуры и/или снижения или сдерживания локализованных накоплений жировых отложений, или липодистрофии, и/или для стимулирования потери избыточного веса тела и/или целлюлита, и/или для ограничения его накопления. В другом воплощении антагонист NK3R является единственным веществом, вводимом в качестве активного вещества.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1 является гистограммой, показывающей отношение % жировых отложений/общая масса в фазе до введения дозы (левый столбец) в сравнении с последней неделей (13 неделя) фазы дозирования (правый столбец) для каждой группы (контрольная группа, получающая наполнитель, в сравнении с группами, получающими 10 и 50 мг/кг соединения k-5). Данные представлены в виде среднего значения плюс/минус СОС (стандартная ошибка среднего); N = 4 – 6/группа, статистические данные с помощью 2-факторного дисперсионного анализа (ANOVA, от англ. "Analysis of Variance"), критерий множественных сравнений (MCT, от англ. "multiple comparisons test") Бонферрони.

Фигура 2 является графиком, показывающим уровень лептина в плазме в ходе лечения для контрольной группы, получающей наполнитель, в сравнении с группой, получающей 50 мг/кг соединения k-5 (*: $p < 0,05$, 2-факторный ANOVA & MCT Шидака).

Фигура 3 является графиком, показывающим процент увеличения веса тела в ходе лечения для контрольной группы, получающей наполнитель, в сравнении с группой, получающей 50 мг/кг соединения k-5.

Фигура 4 является диаграммой, показывающей уровень лептина в плазме в фазе до введения дозы в сравнении с 4 часами после конечной дозы для каждой группы (группа, получающая плацебо, в сравнении с группами, получающими 20, 60 и 180 мг соединения k-5) (* $p < 0,05$; парный t-критерий).

Фигура 5 является гистограммой, показывающей уровень лептина в плазме в начальном эстральном цикле (левый столбец) в сравнении с эстральным циклом в ходе лечения (правый столбец) для каждой группы (контрольная группа, получающая наполнитель, в сравнении с группой, получающей 10 мг/кг соединения k-5) (* $p < 0,05$, парный t-критерий).

Примеры

Настоящее изобретение станет более понятно со ссылкой на следующие примеры.

Пример 1: Уменьшение % жировых отложений/общая масса у обезьян

Яванский макак был выбран в качестве релевантного вида вследствие сходства нечеловекообразных приматов (НЧП) с людьми. Способ введения пероральный, что согласуется с предполагаемым способом у людей.

Использовали половозрелых (возрастной диапазон ~ 4 года до введения дозы), специально выведенных яванских макак (Macaca fascicularis) азиатского происхождения. Половая зрелость была доказана в ходе записи по меньшей мере двух менструальных кровотечений (с 20 до 50 дня между менструальными циклами) до начала исследования.

НЧП содержали на стандартной лабораторной диете, два раза в сутки предлагая имеющиеся в продаже пеллеты для приматов, дополненные свежими фруктами и хлебом. Диета и обогащение среды также были обеспечены на протяжении исследования. Животных содержали в среде с регулируемым климатом (19 – 25°C) и влажностью (40 – 70 %) с искусственным освещением, регулируемым автоматически, получая цикл 12 часов света и 12 часов темноты.

НЧП разделяли на три лечебных группы: контрольная, получающая наполнитель (N = 6), и группы, получающие дозу соединения k-5 10 мг/кг (N = 4) и 50 мг/кг (N = 6), соответственно. Все НЧП получали дозу один раз в сутки (утром) через желудочный зонд в течение 13 недельного периода лечения исследования. Доза наполнителя представляла собой 0,5 % метилцеллюлозы (Methocel® от Colorcon) в воде.

Все НЧП проходили измерение веса тела и сканирование ДЭРА (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, Hologic Dexa QDR® 4000) в фазе до введения дозы и на последней неделе (13 неделя) фазы дозирования. Измерения выполняли под кетаминовой анестезией с Дорбеном и Антиседаном.

Все тело сканировали с помощью ДЭРА для измерения мышечной массы, минеральной плотности костей, уровня минерализации костей и массы жировой ткани.

Все НЧП проходили измерения уровней лептина. Забор проб крови осуществляли в 08 часов 00 минут утра у не получавших в течение ночи пищу животных за 2 дня до дозирования (‘до введения дозы’), через 24 часа после первого дозирования, на 52 день дозирования и на 86 день дозирования. Образцы сыворотки получали из этих проб крови и хранили замороженными (-20°C) до

анализа. Концентрации лептина в этих образцах сыворотки определяли в ходе анализа ELISA (Monkey Kit: MyBiosource кат. № MBS705354) на основе линейного регрессионного анализа по градуировочной кривой.

Влияние на вес тела: Прибавление среднего веса приблизительно 12 % наблюдалось у обезьян, получающих наполнитель, в течение курса фазы дозирования исследования (фигура 3). Для сравнения не было значительного изменения в среднем весе у группы, получающей k-5, в течение курса фазы дозирования исследования.

Влияния на состав тела: Не было значительных изменений ни в мышечной массе, ни в минеральной плотности костей, ни в уровне минерализации костей при любом измерении для любой группы в течение курса исследования. Анализ ДЭРА показал, что % жировых отложений/общая масса увеличивалось в группе, получающей наполнитель, в течение 13-недельного курса исследования, как это часто наблюдается, поскольку НЧП ограничены исследованием. Наоборот не наблюдалось значительного изменения в % жировых отложений/общая масса в любой из групп, получающих дозу соединения k-5, в течение 13-недельного периода лечения, как представлено на фигуре 1. Статистически значимую разницу определяли между группами, получающей наполнитель и получающей 50 мг/кг, где значения N были 6 субъектов/группа. В итоге эти данные демонстрируют, что лечение с соединением k-5 предотвращает увеличение ожирения у обезьян, при этом не уменьшая мышечную массу.

Влияния на лептин: Фигура 2 иллюстрирует, что лечение с соединением k-5 значительно повышает уровни лептина в сыворотке через 24 часа после первичного дозирования относительно (a) уровней до введения дозы в той же самой группе и (b) согласованных по времени уровней в группе, получающей наполнитель. Также фигура иллюстрирует, что уровни лептина в сыворотке постоянно выше в группе, получающей k-5, относительно группы, получающей наполнитель, в течение дозирования.

Выводы исследования: У половозрелых самок обезьян, получавших лечение с соединениями по изобретению, уменьшалось прибавление веса относительно контрольных групп, получавших наполнитель. Эта разница в прибавлении веса полностью является результатом связанного с лекарством снижения в % жировой массы относительно контрольных групп, получавших наполнитель, и не связана с изменениями в костной или мышечной плотности. Кроме того, это уменьшение в % жировой массы относительно группы, получавшей

наполнитель, коррелирует со значительным повышением концентраций циркулирующего лептина в ответ на лечение.

Пример 2: Снижение общей массы тела у здоровых женщин

Введение многократно возрастающих доз здоровым женщинам

Три группы A, B и C, каждая состоящая из 6 здоровых женщин, отбирали случайным образом, чтобы получить разный уровень дозы соединения k-5. В этих 3 группах соединение k-5 вводят в течение 21 дня подряд.

Субъектов посещали по месту жительства за день до первого дозирования (Д-1) вплоть до 24 дня (= 72 часа после последнего приема дозы на 21 день). Еженедельные визиты, не связанные с местом проживания, организовывали на 28 день, 35 день (± 1 день) и контрольный визит на 42 день (± 2 дня). Возрастающие многократные дозы соединения k-5 вводили по схеме один раз в сутки в течение 21 дня подряд. Предложенные уровни дозы составляли: 20 мг, 60 мг и 180 мг, исходя из предшествующих исследований. Субъекты получали исследуемое лекарственное средство по схеме один раз в сутки (q.d., от лат. "quaque die") и после легкого завтрака.

Основные критерии включения субъекта

Субъекты были отобраны на основе их истории болезни и состояния здоровья. Особенно субъекты, отвечающие всем следующим критериям, были пригодны для участия в данном исследовании:

1) Предклимактерические женщины в возрасте между 18 и 45 годами включительно.

2) Здоровые без клинически значимых отклонений, как определено историей болезни, медицинским осмотром, оценками химического анализа крови, гематологическими оценками, коагуляцией и анализом мочи, измерением жизненно важных показателей и электрокардиограммой (ЭКГ). Разрешались отдельные значения вне диапазона, оцененные врачом как не имеющие клинической значимости. Данное определение должно было быть записано в первичных документах субъекта.

3) Имеющие вес тела в диапазоне от 50 до 100 кг включительно.

4) Согласованно воздерживающиеся от употребления алкоголя за 24 часа до введения исследуемого соединения, в течение периода исследования и за 24 часа до всех других посещений клиники.

5) Согласованно не употребляющие прописанные лекарственные средства в течение 14 дней до введения исследуемого соединения и на

протяжении исследования, если не одобрено исследователем и спонсором медицинского мониторинга.

6) Согласованно не употребляющие отпускаемые без рецепта (ОБР) лекарственные средства (включая кортикостероиды, аспирин, противоотечные средства, антигистаминные препараты и другой нестероидный противовоспалительный препарат [НПВП]), и травяное лекарственное средство (включая травяной чай, зверобой) в течение 14 дней до введения исследуемого соединения и до последнего контрольного визита, если не одобрено исследователем и спонсором медицинского мониторинга. Разрешается редкое применение парацетамола в рекомендованных дозах.

7) Субъекты должны были подписать документ информационного согласия, указывающий, что им понятны цель и процедуры, необходимые для исследования, и что они готовы участвовать в исследовании.

8) Готовые/способные придерживаться графика визитов исследования и других требований, запрещений и ограничений, установленных в данном протоколе.

Измерение веса

Вес измеряли при обследовании, которое происходило между 28 и 2 днями до начала дозирования (Д-28 до Д-2), и в ходе визита в конце исследования (Д42, т.е. через 21 день после прекращения приема исследуемого соединения).

Результаты

Двусторонний Т-критерий для парных образцов использовали, чтобы изучить разницу между значениями веса при обследовании и после исследования. Средние значения на группу, получающую дозу, сведены в следующей таблице:

Группа, получающая дозу	Обследование веса (кг)	Вес Д42 (кг)	Разница До к После (кг)	Разница До к После (%)	Соответствие p-значению
Соед k-5 20 мг	58,2	58,0	-0,13	-0,23 %	0,70
Соед k-5 60 мг	73,3	71,9	-1,38	-1,92 %	0,15
Соед k-5 180 мг	69,0	66,9	-2,10	-3,14 %	< 0,02

Исходя из этих результатов, можно сделать вывод, что существует зависимая от дозы тенденция снижения веса с увеличением доз соединения k-5, достигающая уровня значимости 0,02 в группе, получающей наивысшую дозу, что проверено на здоровых женщинах.

Пример 3: Снижение массы тела у здоровых женщин с нормальной полнотой

Здоровые женщины с нормальной полнотой, т.е. имеющие ИМТ в диапазоне от 18,5 до 25 кг/м^2, получали 60 мг соединения k-5 в течение 21 дня подряд.

Вес измеряли при обследовании, которое происходило между 28 и 2 днями до начала дозирования (Д-28 до Д-2), а также при контрольном визите, запланированном на Д42 (через 21 день после прекращения приема исследуемого соединения).

Вес и ИМТ до и после дозирования представлены ниже:

Субъект	Рост (см)	Обследование веса (кг)	Вес Д42 (кг)	Разница (кг)	Разница (%)	Обследование ИМТ	ИМТ Д42
1	173	66,4	64,2	-2,2	-3,43 %	22,18	21,45
2	163	63	61	-2	-3,28 %	23,71	22,95
3	178	68,3	67,8	-0,5	-0,74 %	21,55	21,39

Эти результаты доказывают, что применение антагониста NK3R позволяет снизить вес у здоровых женщин.

Пример 4: Снижение массы тела у женщин с избыточным весом

Женщины с избыточным весом, т.е. имеющие ИМТ в диапазоне от 25 до 30 кг/м^2, получали 180 мг соединения k-5 в течение 21 дня подряд.

Вес измеряли при обследовании, которое происходило между 28 и 2 днями до начала дозирования (Д-28 до Д-2), а также при контрольном визите, запланированном на Д42 (через 21 день после прекращения приема исследуемого соединения).

Вес и ИМТ до и после дозирования представлены ниже:

Субъект	Рост (см)	Обследование веса (кг)	Вес Д42 (кг)	Разница (кг)	Разница (%)	Обследование ИМТ	ИМТ Д42

4	156	68	65,2	-2,8	-4,29 %	27,94	26,79
5	160	71,2	67	-4,2	-6,27 %	27,81	26,17
6	179	87	84	-3	-3,57 %	27,15	26,21

Эти результаты доказывают, что применение антагониста NK3R позволяет снизить вес у женщин с избыточным весом.

Пример 5: Влияние на уровень лептина в плазме у женщин

Это было плацебо-контролируемое исследование со случайным выбором в условиях двойной анонимности. Все субъекты дали письменное информированное согласие до обследования на соответствие исследованию. Участвовали здоровые волонтеры женского пола в возрасте 20 – 45 лет с индексом массы тела 19 – 30 кг/м^2. Участники должны были иметь хорошее физическое здоровье, включая наличие регулярного овариально-менструального цикла и приостановку всех способов гормональной контрацепции по меньшей мере за 3 месяца до обследования. Каждой из трех групп по 8 не страдающих ожирением волонтеров женского пола (средний ИМТ каждой группы: 22,3, 23,4, 25,2 кг/м^2) давали капсулы соединения k-5 или соответствующее плацебо в отношении 6:2 в течение 21 дня. Субъекты получали исследуемое лекарственное средство по схеме один раз в сутки после легкого стандартизированного завтрака. Участников в этих группах синхронизировали по их менструальному циклу; т.е. начало дозирования всегда было на 3 день ± 2 менструального цикла. Исследуемые уровни доз составляли 20, 60 и 180 мг соединения k-5. Забор проб крови осуществляли за день до дозирования, а также на 21 день (последний день дозирования), и фракции плазмы оставляли и хранили замороженными (-20°C) до анализа. Концентрации лептина в этих образцах плазмы определяли в ходе анализа ELISA (Human Leptin Kit: R&D Systems, кат. № DLP00) на основе линейного регрессионного анализа по градуировочной кривой.

Влияния на лептин: Фигура 4 иллюстрирует, что лечение соединением k-5 значительно (*$p<0,05$; парный t-критерий) повышает уровни лептина в сыворотке у женщин при всех уровнях доз после 21 дня лечения относительно уровней до введения дозы. Для сравнения лечение с плацебо не оказывало значительного влияния на уровни лептина в плазме.

Вывод исследования: Соединение k-5 повышает уровни циркулирующего лептина у не страдающих ожирением, предклимактерических женщин. Поскольку лептин является гормоном, который, как известно, оказывает влияния на прибавление веса и ожирение, данные результаты могут соотноситься с %

плотности жировых отложений относительно общего состава тела по аналогии с данными, представленными выше для самок нечеловекообразных приматов (пример 1).

Пример 6: Влияние на уровень лептина в плазме у самок крыс в течение эстрального цикла

Крысы не имеют менструального цикла, а скорее эстральный цикл, который может быть четко определен по пиковым уровням эстрогена (предотвращающим овуляцию), который происходит регулярно в течение ~ 4 дней.

Забор образцов плазмы производили ежедневно каждой утро у половозрелых самок крыс и анализировали на пиковые уровни эстрогена (совпадающие с проэструсом), чтобы определить срок эстрального цикла для отдельных крыс.

Затем крысам дозировали перорально BID (от лат. "bis in die") (т.е. дважды в сутки) наполнитель (0,5 % метилцеллюлоза) в течение 4-дневного ‘основного’ эстрального цикла. Забор образцов плазмы производили ежедневно, каждое утро, и их хранили замороженными до анализа на лептин.

Потом крыс разделяли на две группы, получающие либо 10 мг/кг соединения k-5, перорально BID, либо наполнитель в течение 4-дневного ‘лечебного’ эстрального цикла. Забор образцов плазмы производили ежедневно, каждое утро, и их хранили замороженными до анализа на лептин.

В единичном эксперименте образцы плазмы, собранные ежедневно в ходе как ‘основного’, так и ‘лечебного’ циклов, анализировали в совместном эксперименте в ходе анализа ELISA на основе линейного регрессионного анализа по градуировочной кривой. Уровни лептина в течение 4-дневного эстрального цикла рассчитывали для отдельных крыс путем определения AUC (от англ. "area-under-the-curve" – площадь под кривой), используя предоставленное в кредит программное обеспечение для анализа данных (GraphPad Prism).

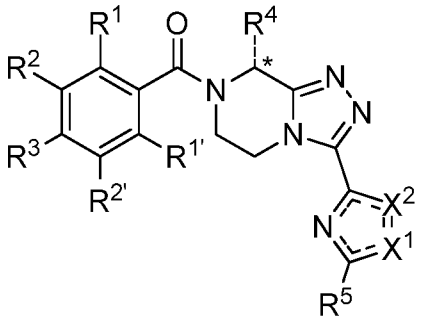
Влияния на лептин: Фигура 5 иллюстрирует, что лечение соединением k-5 значительно (*$p<0,05$; парный t-критерий) повышает уровни лептина в плазме у самок крыс в течение 4-дневного эстрального цикла по сравнению с тем, когда те же самые крысы получали наполнитель в ходе ‘основного’ цикла.

Вывод исследования: Лечение соединением k-5 повышает уровни циркулирующего лептина у не страдающих ожирением, половозрелых самок крыс в течение эстрального цикла. Поскольку лептин является гормоном, который, как известно, оказывает влияния на прибавление веса и ожирение, данное открытие может соотноситься с % плотности жировых отложений относительно общего

состава тела по аналогии с данными, представленными выше для самок нечеловекообразных приматов (пример 1) и у женщин (пример 5).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение антагониста рецептора нейрокинина-3 (NK-3) для повышения уровней циркулирующего лептина у пациентов, где антагонист рецептора NK-3 представляет собой соединение формулы III



(III)

или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

R^{1} представляет собой H, F или метил;

R$^{1'}$ представляет собой H;

R^{2} представляет собой H, F, Cl или метокси;

R$^{2'}$ представляет собой H или F;

R^{3} представляет собой H, F, Cl, метил, трифторметил или нитрил;

R^{4} представляет собой метил, этил, н-пропил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, дифторметил или фторметил;

R^{5} представляет собой метил, этил, метоксиметил, трифторметил, дифторметил, фторметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил;

X^{1} представляет собой N, и **X**^{2} представляет собой S или O; или **X**^{1} представляет собой S, и **X**^{2} представляет собой N;

=== представляет собой одинарную или двойную связь в зависимости от **X**^{1} и **X**^{2};

*--- обозначает (R)-энантиомер или рацемат соединения формулы III.

2. Применение по п. 1, где антагонист рецептора NK-3 представляет собой (R)-(4-фторфенил)(8-метил-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)метанон или его фармацевтически приемлемый сольват.

3. Применение по п. 1 или 2, где антагонист рецептора NK-3 находится в форме фармацевтической композиции, включающей антагонист рецептора NK-3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

4. Применение по любому из пп. 1-3, где пациенты страдают от патологического избытка жировых отложений на теле или предрасположены к патологическим излишним жировым отложениям на теле.

5. Применение по п. 4, где пациенты выбраны из индивидуумов, страдающих от гормонального дисбаланса; индивидуумов, страдающих от генетической предрасположенности к избыточному весу тела; и индивидуумов, для которых считается, что жиро-специфическое снижение веса приносит терапевтическую пользу.

6. Применение по п. 5, где индивидуумы, страдающие от гормонального дисбаланса, выбраны из женщин, подвергающихся понижающим эстроген способам лечения; и женщин, испытывающих естественные, возрастные снижения эстрогена.

7. Применение по п. 5, где индивидуумы, страдающие от гормонального дисбаланса, выбраны из женщин, которые претерпевают изменения уровней гормонов яичников.

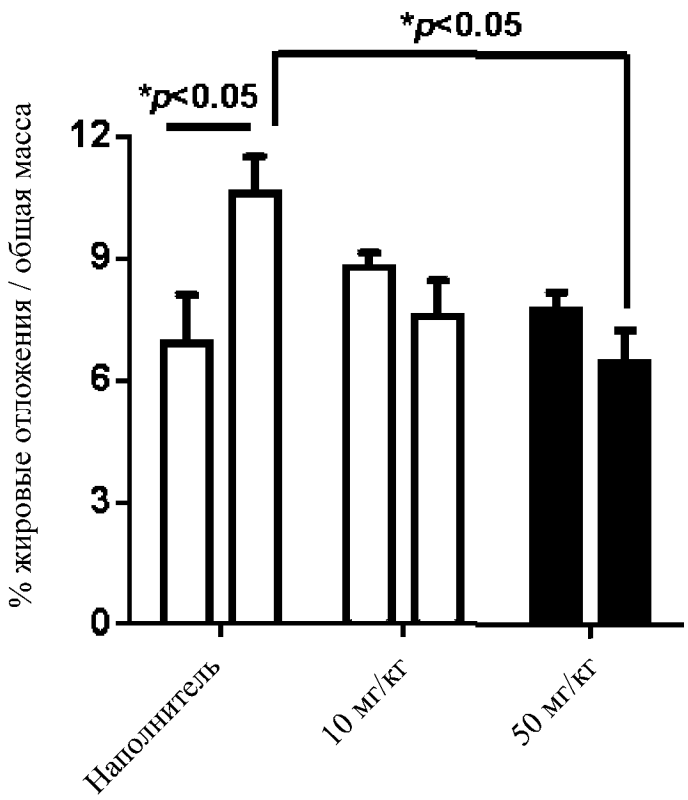
8. Применение по п. 5, где индивидуумы, страдающие от гормонального дисбаланса, выбраны из мужчин, подвергающихся понижающим андроген способам лечения; и мужчин, испытывающих естественные, возрастные снижения циркулирующего тестостерона.

9. Применение по п. 5, где индивидуумы, для которых считается, что жиро-специфическое снижение веса приносит терапевтическую пользу, выбраны из индивидуумов с избыточным весом; индивидуумов, получающих лечение, которое сопровождается прибавлением веса, включая, в частности, гормональное лечение, а также стероиды, обезболивающие или антипсихотические лекарственные средства; индивидуумов, имеющих неадекватное пищевое поведение.

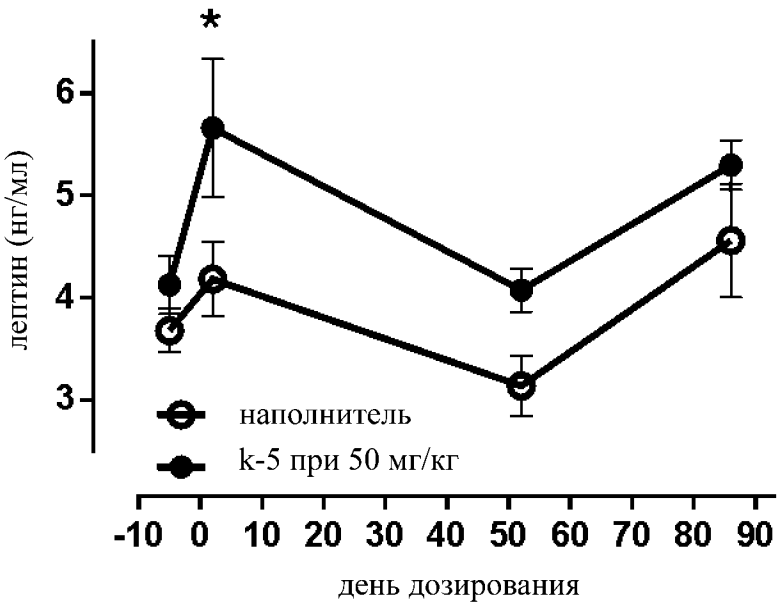
10. Применение по п. 4, где пациенты являются пациентами, у которых изменение уровней циркулирующего лептина влияет на массу жировых отложений на теле.

11. Применение по п. 10, где пациенты являются пациентами женского пола, у которых изменение уровней циркулирующего лептина влияет на массу жировых отложений на теле.

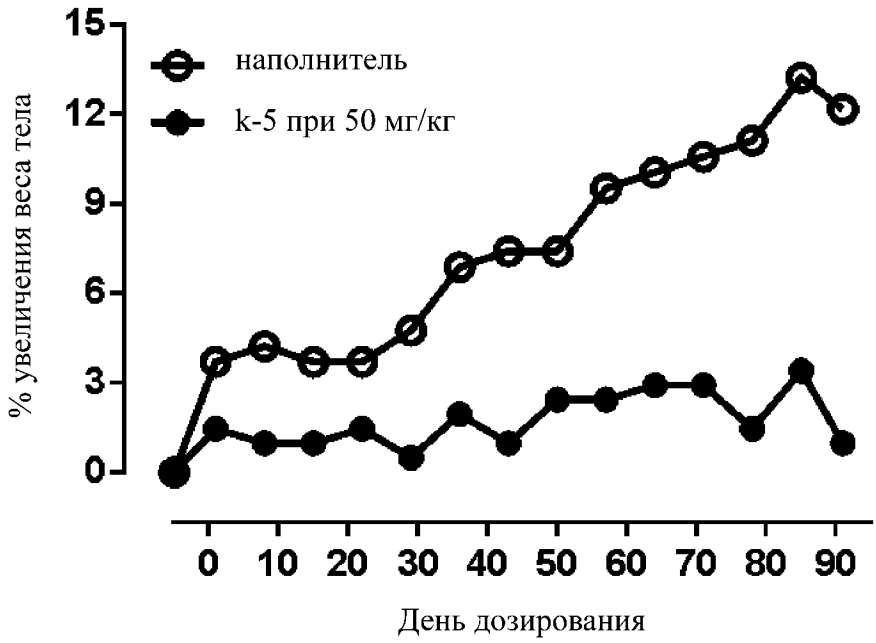
12. Применение по п. 4, где пациенты, страдают от заболевания, связанного с лептином, выбранного из нарушений обмена веществ, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания или метаболический синдром; расстройств регуляции липидов, таких как липодистрофия, включая врожденную и приобретенную липодистрофию, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит или гиперлипидемия; врожденного дефицита лептина; гипоталамической аменореи, включая вызванную физической нагрузкой гипоталамическую аменорею; синдрома Рабсона-Менденхолла; и остеопороза.


*p<0.05
*p<0.05
% жировые отложения / общая масса
12
9
6
3
0
Наполнитель
10 мг/кг
50 мг/кг

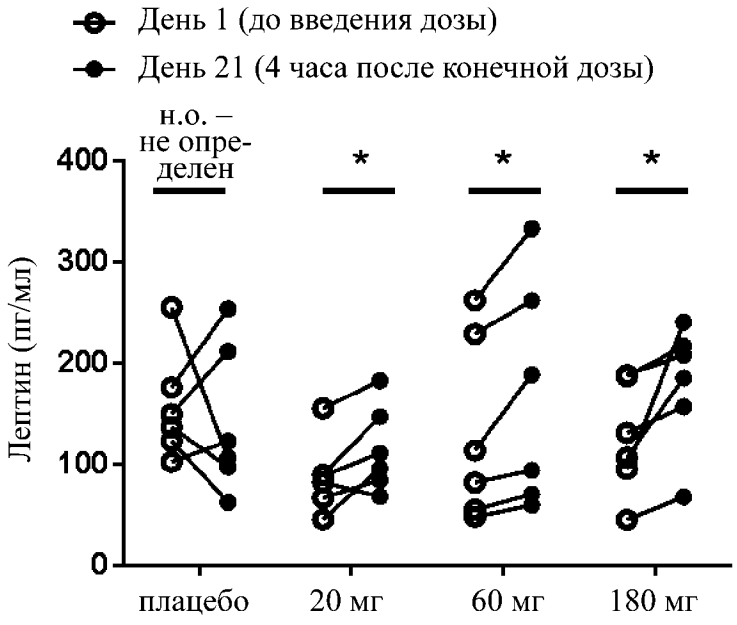
ФИГ. 1


*
лептин (нг/мл)
6
5
4
3
наполнитель
k-5 при 50 мг/кг
-10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90
день дозирования

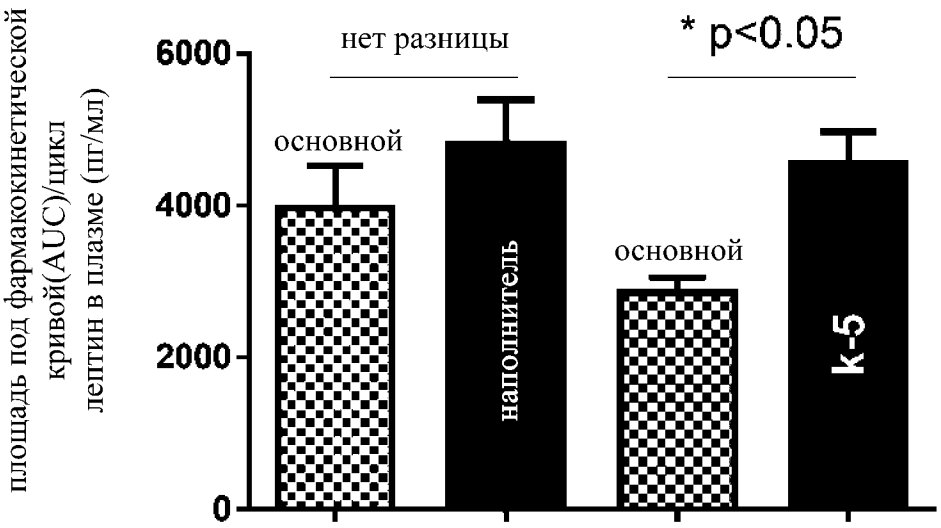
ФИГ. 2


15
12
9
6
3
0
% увеличения веса тела
наполнитель
k-5 при 50 мг/кг
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90
День дозирования

ФИГ. 3


День 1 (до введения дозы)
День 21 (4 часа после конечной дозы)
н.о. – не опре-делен
*
*
*
400
300
200
100
0
Лептин (пг/мл)
плацебо
20 мг
60 мг
180 мг

ФИГ.4


площадь под фармакокинетической кривой(AUC)/цикл
лептин в плазме (пг/мл)
6000
4000
2000
0
нет разницы
* p<0.05
основной
наполнитель
основной
k-5

ФИГ. 5