

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191485** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.30

(22) Дата подачи заявки
2019.12.04

(51) Int. Cl. *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 207/27 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ (R)-2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)БУТАНАМИД И (S)-2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)БУТАНАМИД В НЕРАЦЕМИЧЕСКОМ СООТНОШЕНИИ

(31) **18210106.3**

(32) **2018.12.04**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/083594**

(87) **WO 2020/115093 2020.06.11**

(71) Заявитель:
**МЕТИС ФАРМАСЬЮТИКЛЗ АГ
(CH)**

(72) Изобретатель:

**Фарина Карло (IT), Шерц Михаэль
(CH), Гелардини Карла, Ди Чезаре
Манелли Лоренцо (IT)**

(74) Представитель:

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

(57) В заявке описаны композиция, содержащая энантиомеры 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида и их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы в определенном соотношении, фармацевтическая композиция, содержащая указанную композицию, ее применение в качестве лекарственного средства и применение композиций или фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, обычно и предпочтительно выбранного из числа следующих: связанные с припадками нарушения, периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль; припадок; депрессия или нарушения познавательной способности.

A1

202191485

202191485

A1

5 СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ (R)-2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)БУТАНАМИД И (S)-2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)БУТАНАМИД В НЕРАЦЕМИЧЕСКОМ СООТНОШЕНИИ

Область техники, к которой относится изобретение

10 Настоящее изобретение относится к композициям и наборам, включающим (R)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид и (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид в находящихся в определенном диапазоне соотношениях, и их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные композиции, к их применению в качестве лекарственного средства и к применению композиций или фармацевтических композиций, или наборов, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения 15 центральной нервной системы, обычно и предпочтительно выбранного из числа связанных с припадками нарушений; более предпочтительно, если заболеванием является эпилепсия.

Уровень техники

20 Глутаминовая кислота является возбуждающим нейротрансмиттером, который в больших количествах содержится в головном мозге. Первое указание на его роль в качестве возбуждающего мессенджера появилось в 1950-х годах, когда было обнаружено, что внутривенное введение глутамата вызывает судороги. Однако до 1970-х и 1980-х годов, когда впервые появились 25 подходящие фармакологическое оборудование, не была открыта полная глутаматергическая нейромедиаторная система, включая биосинтетические и катаболические ферменты, механизмы введения в клетки, системы внутриклеточного хранения и высвобождения, и ее ионные каналы клеточной поверхности и связанные с белком G рецепторы. С помощью появившегося 30 только в 1990-е годы оборудования для молекулярной биологии были обеспечены методики молекулярной идентификации и классификации глутаматергических ионных каналов, рецепторов, переносчиков и т. п.

Связанные с мембраной ионные каналы, которыми управляют
возбудительные аминокислоты, глутамат и глицин, и которые также реагируют
на ксенобиотическое соединение, N-метил-D-аспартат (NMDA), регулируют
поток двухвалентных и одновалентных катионов в пре- и постсинаптические
5 нервные клетки (см. публикацию Foster et al., *Nature* 1987, 329:395-396; Mayer et
al., *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990, 11:254-260). По молекулярному строению,
электрофизиологическим и фармакологическим характеристикам они
отличаются от управляемых глутаматом катионопроводящих ионных каналов,
которые реагируют на ксенобиотические средства, каинат или альфа-амино-3-
10 гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (АМПК); и, аналогичным
образом, они отличаются от рецепторов, относящихся к семейству управляемых
глутаматом связанных с белком G рецепторов, так называемых метаботропных
глутаматных рецепторов.

Селективный по отношению к NMDA управляемый глутаматом ионный
15 канал обладает гетеро-тетрамерной структурной основой: состоит из двух
обязательных единиц GluN1 и двух переменных субъединиц рецептора GluN2,
кодируемых геном GRIN1 и одним из четырех генов GRIN2 соответственно.
Одну или обе субъединицы GluN2 теоретически можно заменить на субъединицу
GluN3A или GluN3B. У продукта гена GRIN1 существует 8 сплайсинговых
20 вариантов, тогда как существует 4 разных гена GRIN2 (GRIN2A-D), кодирующие
4 разные субъединицы GluN2. Сайт связывания глицина находится в
субъединице GluN1 и сайт связывания глутамата находится в субъединице
GluN2 (Paoletti P et al., *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(6):383- 400).

Соединения, которые модулируют функцию рецептора NMDA, могут быть
25 применимы для лечения многих неврологических и психических нарушений,
включая, но не ограничиваясь только ими, биполярное расстройство (Martucci L
et al., *Schizophrenia Res*, 2006; 84(2-3):214-21), большое депрессивное
расстройство (Li N et al., *Biol Psychiatry.* 2011; 69(8):754-61) терапевтически
резистентную депрессию (Preskorn SH et al. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;
30 28(6):631-7) и другие расстройства настроения (включая шизофрению (Grimwood
S et al., *Neuroreport.* 1999; 10(3):461-5), пред- и послеродовую депрессию
(Weickert CS et al. *Molecular Psychiatry* (2013) 18, 1185–1192), сезонное
аффективное нарушение и т. п.); болезнь Альцгеймера (Hanson JE et al.,

Neurobiol Dis. 2015; 74:254- 62; Li S et al., *J Neurosci.* 2011; 31(18):6627-38) и другие виды слабоумия (Orgogozo JM et al. *Удар* 2002, 33: 1834–1839), болезнь Паркинсона (Duty S, *CNS Drugs.* 2012; 26(12):1017-32; Steece-Collier K et al., *Exp Neurol.* 2000; 163(1):239-43; Leaver KR et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008; 35(11):1388-94), хорею Гентингтона (Tang TS et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(7):2602-7; Li L et al., *J Neurophysiol.* 2004; 92(5):2738-46), рассеянный склероз (Grasselli G et al., *Br J Pharmacol.* 2013; 168(2):502-17), нарушения познавательной способности (Wang D et al. 2014, *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18(10):1121-30), травму головы (Bullock MR et al., *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 890:51-8), повреждение спинного мозга, удар (Yang Y et al., *J Neurosurg.* 2003; 98(2):397-403), эпилепсию (Naspolini AP et al., *Epilepsy Res.* 2012 Jun; 100(1-2):12-9), нарушения движений (например, дискинезии) (Morissette M et al., *Mov Disord.* 2006; 21(1):9-17), различные нейродегенеративные заболевания (например, боковой амиотрофический склероз (Fuller PI et al., *Neurosci Lett.* 2006; 399(1-2):157-61) или нейродегенерацию, связанную с бактериальными или хроническими инфекциями), глаукому (Naskar R et al. *Semin Ophthalmol.* 1999 Sep; 14(3):152-8), боль (например, хроническую, вызванную раком, послеоперационную и невропатическую боль (Wu LJ and Zhuo M, *Neurotherapeutics.* 2009; 6(4):693-702), диабетическую невропатию, мигрень (Peeters M et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321(2):564- 72)), ишемию головного мозга (Yuan H et al., *Neuron.* 2015; 85(6):1305-18), энцефалит (Dalmau J. et al., *Lancet Neurol.* 2008; 7(12):1091-8.), аутизм и аутистические расстройства (Won H. et al., *Nature.* 2012; 486(7402):261-5), нарушения памяти и способности к обучению (Tang, Y. P. et al., *Nature.* 1999; 401(6748):63-9), обсессивно-компульсивное расстройство (Arnold PD et al., *Psychiatry Res.* 2009; 172(2):136-9.), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (Dogval KM et al., *Genes Brain Behav.* 2007; 6(5):444-52), посттравматическое стрессовое нарушение (ПТСР) (Haller J et al. *Behav Pharmacol.* 2011; 22(2):113-21; Leaderbrand K et al. *Neurobiol Learn Mem.* 2014; 113:35- 40), шум в ушах (Guitton MJ, and Dudai Y, *Neural Plast.* 2007; 80904; Hu SS et al. 2016; 273(2): 325-332), нарушения сна (такие как нарколепсия или чрезмерная дневная сонливость, патент WO 2009/058261 A1), вертиго и нистагм (Straube A. et al., *Curr Opin Neurol.* 2005; 18(1):11-4; Starck M et al. *J Neurol.* 1997 Jan; 244(1):9-16),

состояние тревоги, аутоиммунологические нарушения, такие как психоневрологическая системная красная волчанка (Kowal C et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103, 19854–19859), и заболевания, связанные с зависимостью (например, алкогольная зависимость, привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика) (Nagy J, 2004, *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004; 3(3):169-79; Shen H et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(48):19407-12).

При проведении недавних клинических исследований с участием людей идентифицирован управляемый глутаматом ионный канал типа NMDA, как новая мишень, представляющая большой интерес для лечения депрессии (Singh JB et al., *Biol Psychiatry* 2016; 80(6):424-431; Preskorn SH et al. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(6):631-7). Эти исследования проводили с использованием известных антагонистов рецептора NMDA, кетамина и CP-101606, и результаты исследований показали существенное уменьшение значений показателей депрессии у пациентов, страдающих стойкой депрессией. Несмотря на то, что эффективность являлась существенной, использование этих антагонистов рецептора NMDA приводило к опасным побочным эффектам.

Для возможного использования в терапии разработаны модулирующие NMDA соединения, небольшие молекулы - агонисты и антагонисты. Однако использование многих из них связано с узкими терапевтическими индексами и нежелательными побочными эффектами, включая галлюцинации, атаксию, иррациональное поведение, и с существенной токсичностью, все эти факторы ограничивают их эффективность и/или безопасность. Кроме того, 50% или большее количество пациентов, страдающих депрессией, не проявляют достаточную терапевтическую реакцию на вводимые известные лекарственные средства. Как показано в открытом исследовании фармакологического лечения депрессии (Rush et al, *Am. J. Psychiatry* 2006, 163:1905), в большинстве случаев для обеспечения значимого улучшения необходимо лечение лекарственным средством в течение 2 или большего количества недель.

Припадок представляет собой однократное неконтролируемое изменение электрической активности головного мозга, обычно происходящее в течение короткого промежутка времени. Это может вызвать многочисленные признаки и симптомы, такие как судороги, нарушения мышления, потеря сознания и/или

другие симптомы. Припадки обычно считаются симптомом заболевания. Так, например, эпилепсия представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся повторяющимися неспровоцированными припадками, и она является одним типом связанного с припадками заболевания. При эпилепсии судороги являются внезапными, интенсивное беспорядочное движение конечностей тела, вызванное непроизвольным напряжением мышц, обычно связано с эпилепсией и/или с воздействием токсичных веществ.

Связанное с припадками нарушение представляет собой патологическое состояние, характеризующееся эпизодами неконтролируемого изменения электрической активности головного мозга, в результате этого возникают симптомы, которые включают два или большее количество припадков. Связанные с припадками нарушения отличаются друг от друга своими возможными причинами и своими комплексами симптомов, зависящими от пораженной области головного мозга:

Генерализованные припадки приводят к потере сознания. Если вовлечены моторные симптомы, например, в случае больших эпилептических припадков (также называемых тоническими-клоническими, сопровождающимися судорожными подергиваниями мышц или спазмами), то признаки и симптомы являются явными вследствие напряжения мышц (тонические), расслабления мышц (атонические), работы мышц, вызывающей внезапное кратковременное подергивание тела или конечностей (миоклонические), и повторяющегося дрожания или подергивания тела (клонические). Если при генерализованном припадке вовлечены немоторные или подобные абсансу симптомы, то они могут включать устремление взгляда в пространство, иногда с морганием глаз, и отсутствие осознания субъектом или пациентом того, что происходит вокруг.

Парциальные или фокальные припадки не вызывают потурю сознания или вызывают спутанность сознания в течение нескольких минут. Пациенты осознают судорожные движения или изменение чувствительности; у них может наблюдаться спутанность сознания в течение несколько минут.

Припадки неизвестного происхождения включают неклассифицированные симптомы и они могут обладать общими спорными признаками генерализованных или фокальных припадков. Так, например, нарушения, связанные с простыми парциальными припадками, являются разными у разных

индивидуумов и зависят от пораженной области головного мозга. Слабая роландическая эпилепсия у детей вызывает подергивание языка и может препятствовать речи и вызывать слюноотделение. Менструальная эпилепсия означает припадки, наступление которых зависит от менструального цикла.

5 Атонические припадки вызывают такие симптомы, как падение, обычно не связанное с потерей сознания. Абсанс-припадки вызывают кратковременную потурю сознания и характеризуются незначительными симптомами или отсутствием симптомов. Клонические припадки вызывают ритмичные судороги, в которые одновременно вовлечены обе части тела. Тонические припадки
10 вызывают напряжение мышц. Лихорадочные припадки обычно наблюдаются у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Другие симптомы связанных с припадками нарушений могут включать судороги, моргание глаз, внезапную потурю мышечного тонуса, внезапные запрокидывания головы или
15 вскрикивание, внезапные падения на землю, изменения вкусовых ощущений и обоняния, прикусывание языка или вращение глазами. Эти примеры иллюстрируют сложность связанных с припадками нарушений и их симптомов.

Для большинства пациентов, страдающих симптомами связанных с припадками нарушений, лечение лекарственными средствами является эффективным, однако остается существенное количество нерешенных
20 медицинских задач и связанных с лечением затруднений. Они включают: резистентную по отношению к лекарственным средствам эпилепсию, побочные реакции, лекарственные взаимодействия, необходимость лучшей идентификации эпилептических синдромов и отсутствие противоэпилептогенных средств, которые могут предотвратить развитие эпилепсии и сопутствующих ей
25 заболеваний. Хотя многие более новые противоэпилептические лекарственные средства второго поколения вызывают меньшее количество лекарственных взаимодействий и переносятся лучше, чем применявшиеся ранее средства, не существует доказательств того, что они являются более эффективными и уменьшают распространенность резистентной по отношению к лекарственным
30 средствам эпилепсии.

Таким образом, в медицине сохраняется настоятельная и важная необходимость разработки новых, эффективных при пероральном введении

лекарственных средств, предназначенных для предупреждения и лечения связанных с припадками нарушений.

S-Энантиомер 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида (S-этирацетам или леветирацетам, или L059) продается под названием Керпра® и предназначен для
5 лечения припадков с парциальным началом, миоклонических или тонических -
клонических припадков, а также эпилепсии. Существуют также сообщения о
фармакологической активности рацемического этирацетама, например, такие
публикации, как Sara et al. *Psychopharmacology (Berl)*. 1980;68(3):235-41, и Van
Aken et al. in *Acta Anaesthesiol Belg*. 1980;31 Suppl:21-8. R-Энантиомер
10 этирацетама, видимо, является менее активным, чем S-энантиомер (Gower et al.,
Eur J Pharmacol. 1992 Nov 10;222(2-3):193-203); Verloes R, et al., Effects of
nootropic drugs in a scopolamine-induced amnesia model in mice.
Psychopharmacology (Berl). 1988;95(2):226-30). В отдельных публикациях
приведено сравнение активности отдельных энантиомеров *in vitro* и *in vivo* и
15 отдельно описана активность рацемического этирацетама *in vivo*. S-Энантиомер
этирацетама, видимо, является более активным, чем R-энантиомер и чем
рацемат. Имеющиеся данные позволяют предположить, что находящийся в
везикулах белок SV2A является сайтом связывания для противоэпилептического
лекарственного средства - леветирацетама (Lynch et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*.
20 2004 Jun 29;101(26):9861-6), и что управляемые глутаматом ионные каналы
рецептора типа AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая
кислота) могут участвовать в механизме воздействия леветирацетама (Carunchio
et al., *Epilepsia*. 2007 Apr;48(4):654-62).

В EP 0165919 заявлено, что в модели вызванной электрошоком амнезии на
25 крысах R-энантиомер 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида (R-этирацетам или
L060) при введении путем подкожной инъекции обладает эффективностью, в 10
раз превышающей эффективность рацемического этирацетама.

Димирацетам представляет собой (RS)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-
a]имидазол-2,5-дион; он является негативным аллостерическим модулятором
30 находящихся в спинном мозге рецепторов глутамата типа NMDA, содержащихся
в препаратах синаптосом спинного мозга крыс (Fariello RG, et al.
Neuropharmacology. 2014, 81:85-94), и он является активным при пероральном
введении в моделях невропатической боли, депрессии и нарушений

познавательной способности на крысах (Pinza M, et al. *J Med Chem* 1993, 36(26):4214-20). Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что нерацемические смеси R- и S-димирацетама обладают активностью, которая превышает активности отдельных энантиомеров и рацемата. Это обнаружение является основой одновременно находящейся на рассмотрении заявки РСТ/EP2018/064125, которая во всей ее полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно изобретению неожиданно и непредвиденно было установлено, что композиции, содержащие (R)- и (S)-энантиомеры 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида, обладающие энантиомерным избытком (ЭИ) (S)-энантиомера, большим или равным 20% и меньшим или равным 67%, могут обладать более высокой фармакологической активностью, в частности, в определенных моделях связанных с припадками нарушений на крысах, чем соответствующие отдельные энантиомеры или чем рацемат. Таким образом, эти композиции, содержащие (R)- и (S)-энантиомеры 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида, обеспечивают синергетическое воздействие, которое невозможно было прогнозировать на основании активности отдельных энантиомеров или рацемата.

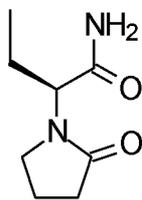
Таким образом, композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, обладающие энантиомерным избытком (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида, являются намного более эффективными для уменьшения тяжести и частоты припадков в модели индуцированной электростимуляцией судорожной активности, и для уменьшения периферической невропатической боли в тесте давления на лапу после введения моноодацетата натрия; или для предупреждения вызванной оксалиплатином периферической невропатической боли; или для улучшения познавательной способности, чем соответствующая рацемическая смесь.

Поэтому композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, описываемый формулой (I), и (R)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, описываемый формулой (II) соответственно, обладающие энантиомерным избытком (ЭИ) (S)-энантиомера, большим или равным 20% и меньшим или равным 67% (предпочтительно меньшим или равным 50%), являются фармакологически более эффективными

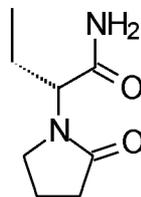
при заданной дозе, чем чистые отдельные энантиомеры или рацемические смеси этих соединений. Термин "рацемический" означает смесь (R)- и (S)- энантиомеров при массовом соотношении, составляющем 1:1, которая, таким образом, обладает энантиомерным избытком (ЭИ), равным 0%. Таким образом, воздействие, соответствующее настоящему изобретению, является синергетическим воздействием, которое неожиданно возникает вследствие использования определенного диапазона соотношений (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида и (R)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида, описываемых формулами (I) и (II) соответственно.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, являются полезными и их можно применять для лечения и/или предупреждения связанных с припадками нарушений.

Первым объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение формулы (I) (в настоящем изобретении также называемое (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамидом) и соединение формулы (II) (в настоящем изобретении также называемое (R)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамидом),



(I)



(II)

и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 67% (предпочтительно меньше или равен 50%).

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

Еще одним объектом настоящего изобретения является набор компонентов, включающий соединение формулы (I) и соединение формулы (II), и инструкции по объединению соединения формулы (I) и соединения формулы (II) с

получением энантиомерного избытка (ЭИ) указанного соединения формулы (I), большего или равного 20% и меньшего или равного 67% (предпочтительно меньшего или равного 50%). В этом объекте применимы такие же предпочтительные диапазоны значений энантиомерного избытка (ЭИ)

5 указанного соединения формулы (I) и соотношений энантиомеров соединения формулы (I) и соединения формулы (II) как указанные в настоящем изобретении в отношении композиции.

10 Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначенный для применения в качестве лекарственного средства.

15 Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначенный для применения для лечения и/или предупреждения связанных с припадками нарушений.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения связанного с припадками нарушения.

20 Еще одним объектом настоящего изобретения является применение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или набора, предлагаемого в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения связанного с припадками

25 нарушения.

Еще одним объектом настоящего изобретения является готовое изделие, включающее композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, контейнер или упаковку и письменное описание и инструкцию по введению,

30 такую как листок-вкладыш.

Другие объекты и варианты осуществления настоящего изобретения станут понятны из последующего настоящего описания.

Подробное описание изобретения

Если не приведены другие определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

5 Термин "примерно" при использовании для характеристики энантиомерного избытка означает $\pm 4\%$ от приведенного численного значения, если не указано иное. В каждом из вариантов осуществления настоящего изобретения слово "примерно" может быть удалено.

10 Термин "предпочтительно" используют для описания особенностей или вариантов осуществления, которые не являются необходимыми в настоящем изобретении, но могут обеспечить улучшенные технические эффекты и, таким образом, являются желательными, а не обязательными.

15 В настоящем изобретении ряд соединений описан со ссылкой на их структурную формулу и/или их химическое название, такое как название по номенклатуре IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии). В случае различий между структурной формулой и химическим названием следует отметить, что настоящее изобретение явно относится к соединениям, обозначенным структурной формулой, а также химическим названием.

20 Применительно к числовым значениям, приведенным в настоящем изобретении, если явно не указано иное, то предпочтительно, если последний десятичный знак численного значения характеризует степень его точности. Таким образом, если не указаны другие допустимые погрешности, то предпочтительно, если максимальное значение погрешности установлено путем
25 использования правила округления до последнего десятичного знака. Таким образом, предпочтительно, если значение, равное 2,5, включает диапазон, составляющий от 2,45 до 2,54.

30 Термин "лечение" нарушения или заболевания, используемый в настоящем изобретении, является хорошо известным в данной области техники. "Лечение" нарушения или заболевания подразумевает, что нарушение или заболевание предположительно имеется или диагностировано у пациента/субъекта. У пациента/субъекта, который предположительно страдает от нарушения или заболевания, обычно проявляются конкретные клинические

и/или патологические симптомы, которые специалист в данной области техники легко может приписать конкретному патологическому состоянию (т. е. может диагностировать нарушение или заболевание). "Лечение" нарушения или заболевания может, например, привести к остановке прогрессирования нарушения или заболевания (например, прекращению ухудшения симптомов),

5 или к задержке прогрессирования нарушения или заболевания (в случае, если остановка прогрессирования носит лишь временный характер). "Лечение" нарушения или заболевания также может привести к частичной реакции (например, к ослаблению симптомов) или полной реакции (например, к

10 исчезновению симптомов) субъекта/пациента, страдающего от нарушения или заболевания. Соответственно, термин "лечение" нарушения или заболевания также может означать улучшение протекания нарушения или заболевания, которое может, например, привести к остановке прогрессирования нарушения или заболевания, или к задержке прогрессирования нарушения или заболевания.

15 После такой полной или частичной реакции может последовать рецидив. Следует понимать, что у субъекта/пациента может проявляться широкий диапазон реакций на лечение (например, типичные реакции, описанные выше в настоящем изобретении). Лечение нарушения или заболевания, в частности, может включать излечивающее лечение (предпочтительно приводящее к полной

20 реакции и, в конечном счете, к излечиванию нарушения или заболевания) и паллиативное лечение (включая ослабление симптомов).

Термин "предупреждение" нарушения или заболевания, используемый в настоящем изобретении, также является хорошо известным в данной области техники. Так, например, на пациента/субъекта, предположительно

25 предрасположенного к нарушению или заболеванию, определенному в настоящем изобретении, может, в частности, быть оказано благоприятное воздействие путем предупреждения нарушения или заболевания. Для пациента/субъекта может проводиться определенная медицинская процедура, для которой известно, что она сопряжена с риском развития нежелательных

30 проявлений, таких как, например, развитие симптомов периферической невропатии, связанных с химиотерапией рака. Пациент/субъект может обладать восприимчивостью или предрасположенностью к нарушению или заболеванию, или факторами риска их развития, включая, но не ограничиваясь только им,

наследственную предрасположенность. Наличие такой предрасположенности можно определить с помощью стандартных методик или анализов с использованием, например, генетических маркеров или фенотипических индикаторов. Следует понимать, что нарушение или заболевание, которое необходимо предупредить в контексте настоящего изобретения, не диагностировано или не может быть диагностировано у пациента/субъекта (например, у пациента/субъекта не наблюдаются какие-либо клинические или патологические симптомы). Таким образом, термин "предупреждение" включает применение водной фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, до того, как какие-либо клинические и/или патологические симптомы диагностированы или установлены или могут быть диагностированы или установлены лечащим врачом.

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид формулы (I) и (R)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид формулы (II) в определенном соотношении. Следует понимать, что термин "композиция" не означает требование того, что чистое соединение формулы (I) и чистое соединение формулы (II) должны быть смешаны. Их можно приготовить вместе или по отдельности и вводить одновременно или последовательно при условии, что у подвергающегося лечению субъекта обеспечено соотношение соединения формулы (I) и соединения формулы (II), требующееся в настоящем изобретении. Предпочтительно, если композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой смесь соединения формулы (I) и соединения формулы (II), однако композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может также включать комбинацию одного или большего количества изделий, содержащих соединение формулы (I), и одного или большего количества изделий, содержащих соединение формулы (II) или комбинацию одного или большего количества изделий, содержащих соединение формулы (I), и одного или большего количества изделий, содержащих смесь соединения формулы (I) и соединения формулы (II), например, смесь соединения формулы (I) и соединения формулы (II) состава примерно 1:1.

Кроме того, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид, содержащийся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, должен содержаться при общем диапазоне соотношений соединения формулы (I) и соединения формулы

(II), альтернативно выраженном, как энантиомерный избыток соединения формулы (I), требующийся в настоящем изобретении. Другими словами, теоретическое разделение композиции, содержащей равные количества соединения формулы (I) и соединения формулы (II), на компонент, содержащий 5 избыток соединения формулы (I), и другой компонент, содержащий избыток соединения формулы (II), противоречит сущности настоящего изобретения. Таким образом, в какой бы физической форме не находилась композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, композиция в целом должна удовлетворять описанным в настоящем изобретении требованиям, 10 предъявляемым к диапазону соотношений соединения формулы (I) и соединения формулы (II), альтернативно выраженным, как энантиомерный избыток соединения формулы (I). Следует понимать, что соотношения соединения формулы (I) и соединения формулы (II), альтернативно выраженные, как энантиомерный избыток соединения формулы (I), основаны на статистически 15 значимом количестве молекул 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида, которое обычно превышает 1000 молекул. В настоящем изобретении относительные количества соединения формулы (I) и соединения формулы (II) выражены или в виде соотношения соединения формулы (I) и соединения формулы (II), или в виде энантиомерного избытка соединения формулы (I).

20 Следует понимать, что "соотношение" соединения формулы (I) и соединения формулы (II) при использовании в настоящем изобретении означает массовое соотношение соединения формулы (I) и соединения формулы (II), если явно не указано иное. Если используют сольваты соединения формулы (I) и/или соединения формулы (II), то из этого расчета следует исключить растворитель. 25 Другими словами, "соотношение соединения формулы (I) и соединения формулы (II)" рассчитывают следующим образом:

$$\text{Соотношение соединения формулы (I) и соединения формулы (II)} = \frac{\text{массовое количество соединения формулы (I)}}{\text{массовое количество соединения формулы (II)}}$$

Как известно специалисту в данной области техники, соотношение соединений, отличающихся только хиральностью, как в случае соединения формулы (I) и соединения формулы (II), можно определить с помощью ряда методик, известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь только ими, хроматографию с использованием хиральной подложки, поляриметрическое исследование вращения плоскости поляризованного света, спектроскопию ядерного магнитного резонанса с использованием химических сдвигов хиральных реагентов или получение производных соединения с использованием хирального соединения, такого как кислота Мошера, с последующим проведением хроматографии или спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Энантиомеры также можно выделить из смесей по методикам, известным специалистам в данной области техники, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и непосредственную фракционную кристаллизацию рацемата по методикам совместной кристаллизации хиральных соединений, в которых используют наличие возникновения водород-связывающих взаимодействий в совместных кристаллах (см. публикацию Springuel GR, *et al.*, 2012; и патент US № 6570036). Подходящие компоненты для совместной кристаллизации включают энантиомеры миндальной кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты и ее производных; или энантиомеры можно получить путем асимметрического синтеза (см., например, публикацию Eliel and Wilen, 1994).

Соотношение соединения формулы (I) и соединения формулы (II) (которое также может называться хиральной чистотой), содержащихся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, такой как нерацемическая смесь, может быть выражено, как энантиомерный избыток (ЭИ), обычно и предпочтительно определенный с помощью хиральной ВЭЖХ (подробное описание приведено в примерах) и рассчитанный по уравнению:

$$\text{ЭИ} = (A_R - A_S)/(A_R + A_S) \times 100\%,$$

в котором A_R обозначает площадь пика соединения формулы (I) на хроматограмме ВЭЖХ, полученной для образца раствора, и A_S обозначает площадь пика соединения формулы (II) на хроматограмме ВЭЖХ, полученной для образца раствора.

В связи с этим следует отметить, что, хотя выше описана хиральная "чистота", сущностью настоящего изобретения не является обеспечение высокой хиральной чистоты соединения формулы (I) или соединения формулы (II).

5 Вместо этого сущностью настоящего изобретения является то, что определенный диапазон соотношений соединения формулы (I) и соединения формулы (II) обеспечивает особенно значительное синергетическое воздействие. В отличие от случаев, в которых необходимо улучшить только чистоту соединения, т. е. в которых цель известна, а именно, получение одного конкретного соединения, в идеальном случае обладающего чистотой, равной 100%, настоящее изобретение
10 основано на предварительно неизвестном соотношении двух соединений, а именно, соединения формулы (I) и соединения формулы (II).

Термин "фармацевтически приемлемое" означает, что соединение или композиция, обычно и предпочтительно сольваты, совместные кристаллы или носители, должны быть химически или токсикологически совместимы с другим
15 ингредиентом (ингредиентами), обычно и предпочтительно с композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, если их обычно и предпочтительно используют вместе с ней в препарате или если их обычно и предпочтительно используют вместе с ней для лечения животного, предпочтительно человека. Предпочтительно, если термин "фармацевтически приемлемое" означает, что
20 соединение или композиция, обычно и предпочтительно сольваты, совместные кристаллы или носители, должны быть химически или токсикологически совместимы с другим ингредиентом (ингредиентами), обычно и предпочтительно с композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, если их обычно и предпочтительно используют вместе с ней в препарате или если их
25 обычно и предпочтительно используют вместе с ней для лечения животного, предпочтительно человека. Следует отметить, что фармацевтические композиции можно включить в препарат по методикам, известным специалисту в данной области техники, таким как методики, описанные в публикации "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Pharmaceutical Press, 22nd
30 edition.

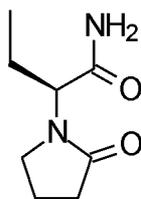
Термин "сольват" означает ассоциат или комплекс, образованный одной или большим количеством молекул растворителя и (S)-энантиомером формулы (I) или (R)-энантиомером формулы (II). Примеры растворителей, которые

образуют сольваты, включают, но не ограничиваются только ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Термин "гидрат" означает комплекс, в котором молекулой растворителя является молекула воды.

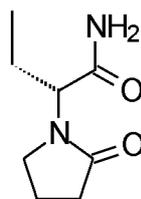
5 Термин "совместный кристалл" означает кристаллическую структуру, которая содержит по меньшей мере два разных соединения, которые являются твердыми в их чистой форме при условиях окружающей среды. По меньшей мере два разных соединения могут включать соединение формулы (I) и/или
10 соединение формулы (II), и/или любые другие компоненты, содержащиеся в композиции, или инертные наполнители, содержащиеся в фармацевтической композиции. Совместные кристаллы получают из нейтральных молекул веществ и все вещества остаются нейтральными после кристаллизации; кроме того, обычно и предпочтительно, если они представляют собой материалы, обладающие однородной кристаллической фазой, в которой два или большее
15 количество образующих структуру соединений содержатся при определенном стехиометрическом соотношении. См. относящиеся к этому публикации Wang Y and Chen A, 2013; и Springuel GR, *et al.*, 2012; и патент US 6570036. Следует понимать, что соединения формулы (I) и/или соединения формулы (II) могут находиться в любой полиморфной форме. Целый ряд совместных кристаллов и
20 методик получения таких совместных кристаллов описаны в публикации RSC Drug Discovery, Pharmaceutical Salts and Co-crystals, опубликованной в 2012 г. сообществом Royal Society of Chemistry и отредактированной Johan Wouters и Luc Quég , в частности, в главах 15 и 16. Предпочтительные примеры образующих совместные кристаллы соединений приведены в этой публикации в
25 таблице 16.1. Еще более предпочтительные совместные кристаллы включают совместные кристаллы, образованные α -гидроксикислотами, α -кетокислотами и/или α -кетоамидами с соединениями формулы (I) и (II) при соотношениях (R):(S), раскрытых в настоящем изобретении. Примеры α -гидроксикислот включают атролактиную кислоту, бензиловую кислоту, 4-хлорминдальную
30 кислоту, лимонную кислоту, 3,4-дигидроксиминдальную кислоту, этилпириват, галактуроновую кислоту, глюконолактон, глюкуроновую кислоту, глюкуронолактон, гликолевую кислоту, 2-гидроксипентановую кислоту, 2-гидроксигексановую кислоту, 2-

гидроксигептановую кислоту, 2-гидроксиоктановую кислоту, 2-гидроксинонановую кислоту, 2-гидроксидекановую кислоту, 2-гидроксиундекановую кислоту, 4-гидрокси-3-метоксиминдальную кислоту, α -гидроксиарахидоновую кислоту, α -гидроксималяную кислоту, α -гидроксиизомаляную кислоту, α -гидроксилауриновую кислоту, α -гидроксимиристиновую кислоту, α -гидроксипальмитиновую кислоту, α -гидроксистеариновую кислоту, 3-(2'-гидроксифенил)молочную кислоту, 3-(4'-гидроксифенил)молочную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, метилмолочную кислоту, метилпируват, слизевую кислоту, α -фенилуксусную кислоту, α -фенилпировиноградную кислоту, пировиноградную кислоту, сахарную кислоту, винную кислоту и тартроновую кислоту. Примеры α -кетокислот включают 2-кетозтановую кислоту (глиоксиловая кислота), метил-2-кетозаноат, 2-кетопропановую кислоту (пировиноградная кислота), метил-2-кетопропаноат (метилпируват), этил-2-кетопропаноат (этилпируват), пропил-2-кетопропаноат (пропилпируват), 2-фенил-2-кетозтановую кислоту (бензоилмуравьиная кислота), метил-2-фенил-2-кетозаноат (метилбензоилформиат), этил-2-фенил-2-кетозаноат (этилбензоилформиат), 3-фенил-2-кетопропановую кислоту (фенилпировиноградная кислота), метил-3-фенил-2-кетопропаноат (метилфенилпируват), этил-3-фенил-2-кетопропаноат (этилфенилпируват), 2-кетобутановую кислоту, 2-кетопентановую кислоту, 2-кетогексановую кислоту, 2-кетогептановую кислоту, 2-кетоктановую кислоту, 2-кетододекановую кислоту и метил-2-кетоктаноат. Примеры α -кетоамидов включают любые соединения, получаемые по реакции любой из приведенных выше в качестве примера α -кетокислот с первичными или вторичными аминами.

Первым объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение формулы (I) и соединение формулы (II),



(I)



(II)

и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 50%. Энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) также может быть больше 50% и меньше или равен 67%. Таким образом, в настоящем изобретении энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 67%. Предпочтительно, если энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 50%.

10 Обычно предпочтительными являются несольватированные и совместно не кристаллизованные композиции. Более предпочтительными являются несольватированные и совместно не кристаллизованные композиции.

Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение формулы (I) и соединение формулы (II) при энантиомерном избытке (ЭИ) соединения формулы (I), большем или равном 20% и меньшем или равном 50%.

Более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен примерно 40%. Еще более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 35%.

Предпочтительно, если энантиомерный избыток (ЭИ) соединения формулы (I) больше или равен 22%, 24%, 26%, 28%, 30%, 32%, 34%, 36%, 38% или 40%. С другой стороны, предпочтительно, если энантиомерный избыток (ЭИ) соединения формулы (I) может быть меньше или равен 48%, 46%, 44%, 42%, 40%, 38%, 36%, 34%, 32% или 30%. Примеры подходящих предпочтительных диапазонов для энантиомерного избытка (ЭИ) соединения формулы (I) включают составляющие от 20 до 48%, от 20 до 46%, от 20 до 44%, от 20 до 42%, от 20 до 40%, от 20 до 38%, от 20 до 36%, от 20 до 34%, от 20 до 32%, от 20 до 30%, от 30 до 50%, от 30 до 48%, от 30 до 46%, от 30 до 44%, от 30 до 42%, от 30 до 40%, от 40 до 50%, от 25 до 45%, от 25 до 40%, от 25 до 35%, от 35 до 50%, от 35 до 45%, от 35 до 40% и т. п.

Другие предпочтительные верхние предельные значения для энантиомерного избытка (ЭИ) указанного соединения формулы (I) включают 65%, 62%, 60%, 58%, 56%, 54%, 52% и 50%.

5 Как известно специалисту в данной области техники, вместо указания на энантиомерный избыток может быть дано указание на соотношение соединения формулы (I) и соединения формулы (II). Предпочтительными диапазонами для соотношений соединения формулы (I) и соединения формулы (II) являются составляющие от 1,5:1 до 3,0:1, предпочтительно от 1,5:1 до 2,3:1, более предпочтительно от 1,5:1 до 2,0:1. Другими предпочтительными диапазонами
10 для соотношений соединения формулы (I) и соединения формулы (II) являются составляющие от 1,5:1 до 5,0:1, предпочтительно от 2:1 до 4:1, более предпочтительно от 2:1 до 3,3:1, более предпочтительно 2:1 или 3:1.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая композицию, предлагаемую в настоящем изобретении,
15 и фармацевтически приемлемый носитель.

Другим объектом настоящего изобретения является набор компонентов, включающий соединение формулы (I) и соединение формулы (II), и инструкции по объединению соединения формулы (I) и соединения формулы (II) с получением энантиомерного избытка (ЭИ) соединения формулы (I), большего
20 или равного 20% и меньшего или равного 67% (предпочтительно меньшего или равного 50%). В приведенном ниже описании следует понимать, что, когда описано применение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, альтернативно можно применять набор, предлагаемый в настоящем изобретении. Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что
25 компоненты набора можно объединить до введения, и это является предпочтительным, или компоненты набора можно вводить по отдельности. В последнем случае для обеспечения результатов, обеспечиваемых настоящим изобретением, компоненты набора обычно следует вводить с интервалом не более 30 мин.

30 Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем

изобретении, предназначенный для применения в качестве лекарственного средства.

Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначенный для применения для лечения или предупреждения связанных с припадками нарушений. Этиология целого ряда неврологических и психиатрических симптомов и нарушений может включать припадок или родственное подобное припадку неврологическое проявление. Проще говоря, припадок или родственное подобное припадку неврологическое проявление представляет собой единичное отдельное клиническое проявление, вызванное избыточным электрическим разрядом группы нейронов или чувствительной к припадку группы нейронов, возникающее в результате процесса, называемого "иктогенезом". Иктогенические припадки сами по себе могут являться лишь симптомом заболевания. Однако эпилепсия и другие аналогичные связанные с припадками нарушения являются динамическими и часто прогрессирующими заболеваниями, при этом процесс развития характеризуется сложной и плохо изученной последовательностью патологических преобразований.

Кроме того, включено применение соединений и композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения или предупреждения психиатрического заболевания или нарушения, обычно и предпочтительно выбранного из числа следующих: депрессия и терапевтически резистентная депрессия, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое нарушение, обсессивно-компульсивное нарушение, нарушение аутистического спектра, шизофрения и состояние тревоги; острые и хронические нарушения центральной чувствительности, такие как симптомы периферической сенсорной невропатии, предпочтительно периферическая невропатическая боль и холодовая аллодиния, фибромиалгия, синдром раздраженной толстой кишки, мигрень и сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами; и моторнейронные нарушения, такие как спинальная мышечная атрофия, боковой амиотрофический склероз, дистония при болезни Паркинсона и дистония при болезни Гентингтона. Дополнительные примеры

психиатрических заболеваний или нарушений указаны в приведенных ниже примерах. Таким образом, соединения и композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять:

- 5 а) для предупреждения или лечения позитивных симптомов периферической невропатии, включая чувствительность к холоду, ощущения пощипывания, жжения или ноющие ощущения, такие как связанные с химиотерапией, противоопухолевым лечением, вирусной инфекцией и лечением от вирусной инфекции, постгерпетической невралгией, остеонекрозом, невралгией тройничного нерва, или диабетической периферической невропатии, включая
- 10 первичную аллодинию, вторичную аллодинию, или другие виды боли или дискомфорта, связанные с сенсбилизацией спинного мозга или высших мозговых структур или нейронных путей;
- б) для предупреждения или лечения боли, включая боль в костях и суставах, боль при остеонекрозе, повторяющуюся боль при движении, зубную боль, боль при дисменорее, боль при раке, миофасциальную боль, операционную боль, периоперационную боль и синдромы послеоперационной боли, такие как
- 15 синдром боли после мастэктомии, синдром боли после торакотомии, или боль в культе, а также боль, связанную со стенокардией, боль, связанную с невромой, комплексный региональный болевой синдром, хроническую тазовую боль,
- 20 хроническую боль в нижней части спины;
- в) для предупреждения или лечения воспалительной боли, такой как боль при остеоартрите, ревматоидном артрите, ревматизме, хроническом артрите и родственных невралгиях, тендосиновите и подагре;
- д) для предупреждения или лечения невропатической боли, такой как боль,
- 25 вызванная химиотерапией, боль после травматического повреждения, боль после повреждения с размождением тканей, боль при болезненной травматической мононевропатии, боль при болезненной полиневропатии, боль вследствие повреждения спинного мозга, люмбаго, сдавления или ущемления нерва, пояснично-крестцовая боль, боль при невралгии тройничного нерва, мигрень и
- 30 мигреновая головная боль, боль при постгерпетической невралгии, фантомные боли в ампутированных конечностях, постгерпетическая боль, боль при диабетической невропатии, синдром центральной боли, вызванный повреждением на любом уровне периферической нервной системы;

- е) для предупреждения или лечения психоневрологических нарушений. Примеры психоневрологических нарушений включают шизофрению, психоз, включая шизофрению, шизофреноподобное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, связанное с приемом веществ нарушение, параноидную шизофрению, дезорганизованную шизофрению, кататоническую шизофрению или недифференцированную шизофрению, вызванное приемом веществ психическое расстройство, связанные с приемом веществ нарушения и поведение, обнаруживающее привыкание к потреблению наркотиков;
- 5
- ф) ожирения или других нарушений питания, связанных с чрезмерным приемом пищи, нервной булимии;
- 10
- г) мозговой недостаточности после удара, отека головного мозга, ишемии головного мозга, кровоизлияния в мозг, нейродегенеративных заболеваний, операции шунтирования и пересадки сердца, перинатальной гипоксии,
- 15
- остановки сердца и гипогликемического повреждения мозга;
- h) нарушений сна, таких как инсомния, нарколепсия или синдром беспокойных ног;
- i) тревожных нарушений, таких как аффективное расстройство, приступы паники, паническое расстройство, острое стрессовое нарушение, агорафобия,
- 20
- генерализованное тревожное нарушение, обсессивно-компульсивное нарушение, посттравматическое стрессовое нарушение, вызванное разлукой тревожное нарушение, социофобия, специфическая фобия, вызванное приемом веществ тревожное нарушение;
- 25
- ж) расстройства настроения, такие как депрессия, ангедония, униполярная депрессия, биполярное расстройство, психотическая депрессия;
- к) привыкания к потреблению веществ, зависимости от лекарственного средства или наркотика, толерантности, зависимости от веществ или отвыкания от них, включая алкоголь, амфетамины, марихуану, кокаин, галлюциногены, средства для ингаляции, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства,
- 30
- снотворное или транквилизаторы;
- л) ослабления познавательной способности, такого как возрастное ослабление познавательной способности, или нарушения познавательной способности, такого как разные типы слабоумия, связанные с болезнью Альцгеймера,

- ишемией, травмой, проблемами с сосудами или ударом, заболеванием ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона, болезнью Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, химиотерапией, перинатальной гипоксией, другими общими патологическими состояниями или токсикоманией;
- 5 m) болезни Паркинсона, включая паркинсонизм, обусловленный действием лекарственного средства, или постэнцефалитный паркинсонизм;
- n) синдромов нарушения внимания, таких как синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), обсессивно-компульсивное нарушение, фобия, посттравматический стрессовый синдром, аутизм и нарушения аутистического спектра, нарушение контроля импульсов;
- 10 o) шума в ушах, пресбиакузиса;
- p) улучшения способности к обучению и памяти;
- q) для предупреждения или для лечения наследственных или спорадических моторнейронных заболеваний. Их примеры включают боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, прогрессирующую атрофию мышц, прогрессирующий бульбарный паралич, атаксию Фридрейха, синдром ломкой X-хромосомы;
- 15 r) для предупреждения или для лечения нарушений движений. Их примеры включают дистонию, хорею, включая хорею Гентингтона, дистонию, связанную с болезнью Паркинсона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, прогрессирующий супрануклеарный паралич, мультисистемную атрофию, кортикобазальную дегенерацию, кальцификацию базальных ядер головного мозга;
- 20 s) акинезий, таких как акинетико-ригидные синдромы,
- 25 t) дискинезий, таких как вызванный лекарственным средством паркинсонизм, такой как вызванный нейролептическими средствами паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром, вызванная нейролептическими средствами острая дистония, вызванная нейролептическими средствами острая акатизия, вызванная нейролептическими средствами поздняя дискинезия и
- 30 вызванный лекарственным средством постуральный тремор, включая тремор покоя, постуральный тремор и интенционный тремор, хорея (такая как хорея Сиденгама, болезнь Гентингтона, доброкачественная наследственная хорея, нейроакантоцитоз, симптоматическая хорея, вызванная лекарственным

средством хорей и гемибаллизм), генерализованная или фокальная миоклония, тики (включая простые тики, сложные тики и симптоматические тики), и дистония (включая генерализованную дистонию, такую как идиопатическая дистония, вызванную лекарственным средством дистонию, симптоматическую дистонию и пароксизмальную дистонию, и фокальную дистонию, такую как блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая дисфония, спастическая кривошея, аксиальная дистония, дистонический графоспазм и гемиплегическая дистония), спазмы мышц и нарушения, связанные с мышечной спастичностью или слабостью, включая треморы;

5

10 и) и недержания мочи, мультисистемной атрофии, туберозного склероза, оливомостомозжечковой атрофии, паралича головного мозга, вызванного лекарственным средством неврита зрительного нерва, ишемической ретинопатии, диабетической ретинопатии, глаукомы, спастичности, миоклонии, и дискинезии, связанной с синдромом Туретта.

15 Кроме того, композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять для улучшения способности к обучению и памяти у здоровых субъектов, например, для нетерапевтического применения.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, где заболевание или

20 нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа связанных с припадками нарушений, где указанный способ включает введение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или набора, предлагаемого в настоящем изобретении.

25 Объектом настоящего изобретения также является разработка способа лечения заболевания или нарушения, в котором нуждающемуся в нем животному, предпочтительно человеку, вводят композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, в

30 терапевтически эффективном количестве. В этом случае термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для модулирования одного или большего количества симптомов подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания, предпочтительно составляющее от

10 до 3000 мг при каждом введении, проводимом перорально один раз в сутки или два раза в сутки, или три раза в сутки. Кроме того, объектом настоящего изобретения также является разработка способа предупреждения заболевания или нарушения, в котором животному, предпочтительно человеку, для которого
5 обоснованно предполагается, что он в нем нуждается, вводят композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве. В этом случае термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для
10 модулирования одного или большего количества предполагаемых симптомов патологического состояния или заболевания, которые необходимо устранить, предпочтительно составляющее от 10 до 3000 мг при каждом введении, проводимом перорально один раз в сутки или два раза в сутки, или три раза в сутки.

15 Еще одним объектом настоящего изобретения является применение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или набора, предлагаемого в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения для лечения и/или предупреждения
20 заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа связанных с припадками нарушений.

Кроме того, предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор вводят совместно по меньшей мере с одним
25 противосудорожным лекарственным средством, где указанное совместное введение указанной композиции или указанной фармацевтической композиции с указанным по меньшей мере одним противосудорожным лекарственным средством проводят совместно, одновременно, последовательно или отдельно.

Неограничивающие примеры таких противосудорожных лекарственных средств выбраны из группы, состоящей из следующих: эсликарбазепин,
30 лакосамид, руфинамид, прегабалин, стирипентол, окскарбазепин, тиагабин, фосфенитоин, топирамат, габапентин, фелбамат, ламотриджин, зонисамид и вигабатрин.

Предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют вместе по меньшей мере с одним противоэпилептическим лекарственным средством, где предпочтительно, если указанное противоэпилептическое лекарственное средство выбрано из числа следующих:

5 эсликарбазепин, лакосамид, руфинамид, прегабалин, стирипентол, окскарбазепин, тиагабин, фосфенитоин, топирамат, габапентин, фелбамат, ламотриджин, зонисамид и вигабатрин.

Предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является припадок. Доза будет зависеть от пути введения, тяжести заболевания, возраста и массы тела пациента или субъекта и других факторов, обычно принимаемых во внимание лечащим врачом при определении индивидуальных режима и дозировки для конкретного пациента или субъекта.

Композицию или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить любым путем, включая пероральное, 15 внутримышечное, подкожное, местное, чрескожное, назальное, внутривенное, сублингвальное или внутривенное введение. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, обычно и предпочтительно вводят пероральным путем в виде одной дозированной формы один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, наиболее 20 предпочтительно один раз в сутки или два раза в сутки. В наиболее предпочтительном варианте осуществления композицию или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят два раза в сутки.

Пероральная доза композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обычно 25 и предпочтительно составляет от 10 до 3000 мг при каждом введении, более предпочтительно от 20 до 2000 мг при каждом введении, еще более предпочтительно от 50 до 1000 мг при каждом введении. Указанную композицию или указанную фармацевтическую композицию обычно и предпочтительно вводят перорально два раза в сутки при дозе, составляющей от 30 10 до 3000 мг при каждом введении, более предпочтительно от 20 до 2000 мг при каждом введении, еще более предпочтительно от 50 до 1000 мг при каждом введении.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно получить путем смешивания подходящим образом выбранных и фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, растворителей, вспомогательных веществ, добавок, поверхностно-активных веществ, осушающих веществ или разбавителей, известных специалистам с хорошей подготовкой в данной области техники, и ее можно подходящим образом получить в форме, пригодной для перорального, парентерального или местного введения. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, обычно и предпочтительно вводят в форме таблетки, капсулы, саше, порошка, гранулы, пеллеты, раствора для перорального или парентерального введения, суспензии, суппозитория, мази, крема, примочки, геля, пасты и/или они могут содержать липосомы, мицеллы и/или микросферы.

Фармацевтически приемлемым носителем, содержащимся в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, без наложения ограничений может являться любые фармацевтически приемлемые инертный наполнитель, растворитель, вспомогательное вещество, добавка, поверхностно-активное вещество, осушающее вещество или разбавитель. Подходящими фармацевтически приемлемыми носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, лактоза, сахар, пектин, декстрин, крахмал, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, низкоплавкий воск, масло какао. Фармацевтически приемлемые носители, предлагаемые в настоящем изобретении, могут являться твердыми, полужидкими или жидкими.

Таблетки, капсулы или саше, предназначенные для перорального введения, обычно поставляются в виде дозированных форм и они могут содержать обычные инертные наполнители, такие как связующие, наполнители, разбавители, таблетирующие агенты, смазывающие вещества, диспергирующие средства, разрыхлители, красители, вкусовые добавки и смачивающие агенты. На таблетки можно нанести покрытие по методикам, хорошо известным в данной области техники. Подходящие наполнители включают или ими предпочтительно являются такие, как целлюлоза, маннит, лактоза и сходные агенты. Подходящие разрыхлители включают или ими предпочтительно являются такие, как крахмал, поливинилпирролидон и производные крахмала,

такие как натриевая соль гликолята крахмала. Подходящие смазывающие вещества включают или ими предпочтительно являются такие, как, например, стеарат магния. Подходящие смачивающие агенты включают или ими предпочтительно являются такие, как лаурилсульфат натрия. Эти твердые композиции, предназначенные для перорального введения, можно получить по обычным методикам смешивания, заполнения или таблетирования. Процедуры смешивания можно повторять для диспергирования активного средства в композициях, содержащих большие количества наполнителей. Эти процедуры являются обычными.

10 Жидкие композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться в форме, например, водных растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или в виде сухого продукта, который перед применением необходимо восстановить водой или другим подходящим жидким носителем. Жидкие композиции могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сорбит, сироп, метилцеллюлоза, желатин, 15 гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия или гидрированные пищевые жиры; эмульгирующие агенты, например, лецитин, сорбитанмоноолеат или камедь акации; неводные носители (которые могут включать пищевое масло), например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, маслообразные сложные эфиры, такие как сложные эфиры глицерина, пропиленгликоля или этилового спирта; консерванты, например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту, и при необходимости обычные вкусовые добавки или красители. Препараты для перорального введения также могут включать обычные препараты, такие как 20 таблетки или гранулы или могут быть приготовлены в виде них. Для парентерального введения можно получить жидкие дозированные формы, содержащие композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, и стерильный носитель.

Препараты для перорального введения необязательно могут дополнительно 30 содержать компоненты, маскирующие вкус, для оптимизации вкусового восприятия перорального препарата. Примерами таких компонентов, маскирующих вкус, могут являться ароматизаторы на основе цитрусовых,

лакричника, мяты, винограда, черной смородины или эвкалипта, известные специалистам с хорошей подготовкой в данной области техники.

5 Растворы для парентерального введения обычно готовят путем растворения соединения в носителе и стерилизации путем фильтрования, затем их помещают в подходящие флаконы или ампулы и герметизируют.

10 К фармацевтической композиции можно добавить вспомогательные вещества, такие как местные анестетики, консерванты и буферные реагенты. Для увеличения стабильности композиции ее можно заморозить после наполнения флакона и воду удалить в вакууме. Для облегчения однородного распределения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в фармацевтическую композицию предпочтительно можно включить поверхностно-активное вещество или смачивающий агент.

15 Препараты для местного введения включают или ими предпочтительно являются такие, как мази, кремы, примочки, гели, жевательные резинки, растворы, пасты или они могут содержать липосомы, мицеллы или микросферы.

20 Субъектами, подвергающимися лечению композицией или фармацевтической композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, являются люди и животные. Предпочтительными животными являются домашние и сельскохозяйственные животные, включая, но не ограничиваясь только ими, морскую свинку, кролика, лошадь, осла, верблюда, корову, овцу, козу, свинью, кошку, собаку и попугая. Более предпочтительными субъектами являются млекопитающие, еще более предпочтительно люди.

25 Еще одним объектом настоящего изобретения является готовое изделие, включающее композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, контейнер или упаковку и письменное описание и инструкцию по введению, такую как листок-вкладыш.

30 Кроме того, предусмотрено, что композиции, содержащие соединение формулы (I) или соединение формулы (II) и рацематы, такие как анирацетам, бриварацетам, цебарацетам, колурацетам, димирацетам, долирацетам, дупрацетам, фазорацетам, имурацетам, метилфенилпирацетам, небрацетам, нефирацетам, омбрацетам (ноопепт), оксирацетам, фенилпирацетам, фенилпирацетам гидразид, пирацетам, прамирацетам, ролипрам, ролзирацетам

и/или селетрацетам, также можно использовать для получения синергетических смесей или композиций, в особенности, если соотношение соединения формулы (I) или соединения формулы (II) и рацемата, или энантиомера другого рацемата, находится в диапазоне, раскрытом в настоящем изобретении для смесей соединения формулы (I) и соединения формулы (II).

Кроме того, предусмотрено, что композиции, содержащие соединение формулы (I) или соединение формулы (II) и другие соединения, такие как раскрытые в US 7544705 или в US 8334286, также можно использовать для получения синергетических смесей или композиций, в особенности, если соотношение соединения формулы (I) или соединения формулы (II) и подобного димирацетаму соединения или энантиомера подобного димирацетаму соединения находится в диапазоне, раскрытом в настоящем изобретении для смесей соединения формулы (I), и соединения формулы (II).

Непатентные публикации, цитированные в настоящем изобретении, обозначены с помощью имени первого автора и года публикации. Полный список публикаций приведен ниже.

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88. PMID: 20402746.

Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976 May 7;72:248-54. PMID: 942051.

Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-65. Erratum in: *Neurology*. 2011 Aug 9;77(6):603. PMID: 21482920.

- Camilleri P, Eggleston D, Farina C, Murphy JA, Pfeiffer U, Pinza M, Senior LA. Chiral high-performance liquid chromatography of some related bicyclic lactams. *Journal of Chromatography A*, 654 (1993) 207-213.
- 5 Cavaletti G, Tredici G, Petruccioli MG, Dondè E, Tredici P, Marmioli P, Minoia C, Ronchi A, Bayssas M, Etienne GG. Effects of different schedules of oxaliplatin treatment on the peripheral nervous system of the rat. *Eur J Cancer*. 2001 Dec;37(18):2457-63. PMID: 11720843.
- 10 Christensen D, Idänpään-Heikkilä JJ, Guilbaud G, Kayser V. The antinociceptive effect of combined systemic administration of morphine and the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 in a rat model of peripheral neuropathy. *Br J Pharmacol*. 1998 Dec;125(8):1641-50. Erratum in: *Br J Pharmacol* 1999 Apr;126(8):1881. PMID: 9886755.
- 15 Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):959-65. PMID: 15452284.
- 20 Di Cesare Mannelli L, Maresca M, Farina C, Scherz MW, Ghelardini C. A model of neuropathic pain induced by sorafenib in the rat: Effect of unifiram. *Neurotoxicology*. 2015a Sep;50:101-7. PMID: 26254739.
- Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Farina C, Scherz M, and Ghelardini C. Effects of unifiram on oxaliplatin-induced hyperalgesia and allodynia in the rat. *Journal of Clinical Oncology* 2015b 33:15_suppl, e20650-e20650.
- 25 Eliel EL, Wilen SH. Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York (1994). ISBN: 978-0-471-01670-0.
- Farina C, Gagliardi S, Ghelardini C, Martinelli M, Norcini M, Parini C, Petrillo P, Ronzoni S. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16(6):3224-32. PMID: 18171618.
- 30 Fariello RG, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Bonanno G, Pittaluga A, Milanese M, Misiano P, Farina C. Broad spectrum and prolonged efficacy of unifiram in models of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2014 Jun;81:85-94. PMID: 24486381
- Fariello RG, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Zanardelli M, Farina C. Antidepressant-like activity of unifiram (NT-11624) in the rat forced swimming test.

Program No. 789.08/EE25. 2011 *Neuroscience Meeting Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2011. Online.

Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, Fox A, Rediske J, Pellas T, Kidd B, Bevan S, Winter J. Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain*. 2004; Nov;112(1-2):83-93. PMID: 15494188.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. PMID: 25575710.

Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008 Oct 7;71(15):1183-90. PMID: 18716236

Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1670-9. PMID: 9324022.

Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol*. 2003;31(6):619-24. PMID: 14585729.

Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926. PMID: 19712899.

Hansen KB, Yi F, Perszyk E, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, Traynelis SF. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol* 2018, 150:8, 1081-1105.

Manetti D, Ghelardini C, Bartolini et al. Design, synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-9-ones as a new class of highly potent nootropic drugs. *J Med Chem* 2000;43:1969–1974.

- Martini E, Ghelardini C, Bertucci C, et al. Enantioselective synthesis and preliminary pharmacological evaluation of the enantiomers of unifiram (DM232), a potent cognition-enhancing agent. *Med Chem* 2005;1:473–480.
- 5 Marieb EN, Wilhelm PB & Mallat JB, eds. *Human Anatomy*, 8th edition. Pearson, London (2017).
- Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Taenzer P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014 Nov-Dec;19(6):328-35. PMID: 25479151.
- 10 Nakamura Y, Iga K, Shibata T, Shudo M, Kataoka K. Glial plasmalemmal vesicles: a subcellular fraction from rat hippocampal homogenate distinct from synaptosomes. *Glia.* 1993 Sep;9(1):48-56. PMID: 7902337.
- 15 Paluzzi S, Alloisio S, Zappettini S, Milanese M, Raiteri L, Nobile M, Bonanno G. Adult astroglia is competent for Na⁺/Ca²⁺ exchanger-operated exocytotic glutamate release triggered by mild depolarization. *J Neurochem.* 2007 Nov;103(3):1196-207. PMID: 17935604.
- 20 Pinza M, Farina C, Cerri A, Pfeiffer U, Riccaboni MT, Banfi S, Biagetti R, Pozzi O, Magnani M, Dorigotti L. Synthesis and pharmacological activity of a series of dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones, a novel class of potent cognition enhancers. *J Med Chem.* 1993 Dec 24;36(26):4214-20. PMID: 8277504.
- Randall LO, Selito JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1957 Sep 1;111(4):409-19. PMID: 13471093
- 25 Scapecchi S, Martini E, Manetti D, et al. Structure-activity relationship studies on unifiram (DM232) and sunifiram (DM235), two novel and potent cognition enhancing drugs. *Bioorg Med Chem* 2004;12:71–85.
- Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain.* 2007 Feb;23(2):143-9. PMID: 17237663.
- 30 Springuel GR, Leyssens T. Innovative chiral resolution using enantiospecific co-crystallization in solution. *Cryst Growth Des.* 2012; 12 (7): 3374–3378. DOI: 10.1021/ cg300307z.

Torchio L, Lombardi F, Visconti M, Doyle E. Determination of the polar drug uniram in human plasma and serum by column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1995 Apr 7;666(1):169-77. PMID: 7655615.

5 van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014 Apr;155(4):654-62. Erratum in: *Pain.* 2014 Sep;155(9):1907. PMID: 24291734.

Wang Y, Chen A. Crystallization-based separation of enantiomers, in *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, 2nd volume; Andrushko V, Andrushko N, Eds. Wiley-Interscience, New York (2013). ISBN: 978-1-118-03217-6.

10 Zilliox LA. Neuropathic Pain. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):512-532. PMID: 28375916.

ПРИМЕРЫ

Предлагаемые в настоящем изобретении примеры приведены лишь с целью иллюстрации, а не ограничения. Образцы рацемического 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида, а также отдельные энантиомеры формул (I) и (II) можно синтезировать с использованием имеющихся в продаже исходных веществ, таких как приобретенные у фирмы Sigma-Aldrich. Эти имеющиеся в продаже вещества можно использовать в том виде, в котором они получены от поставщика, без дополнительной очистки, с использованием методик и методологий препаративного синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники..

ПРИМЕР 1: Синтез 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида

(R)-, (S)-Энантиомеры и рацемические смеси 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида получали по методикам, описанным в EP 0165919 и в US 6784197. Энантиомерный избыток (R)- и (S)-производных при их использовании по отдельности для получения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для каждого энантиомера был больше или равен 96%.

Для обеспечения необходимого энантиомерного избытка, большего или равного 20% ЭИ (избыток (S)) и меньшего или равного 50% ЭИ (избыток (S)), а также для получения других конкретных необходимых композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, можно использовать несколько методик, известных специалисту в данной области техники. Так, например,

указанные композиции получали путем смешивания отдельных энантиомеров или путем смешивания отдельных энантиомеров или путем смешивания рацемата 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида с соответствующими количествами (S)-энантиомера. Кроме того, при использовании в качестве
5 исходного вещества рацемического 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида часть (R)-энантиомера или его весь можно удалить с помощью препаративной хиральной колоночной хроматографии.

ПРИМЕР 2: Модель вызванных пентилентетразолом припадков у мышей

В этом эксперименте исследовали зависимость доза-ответ для защитного
10 воздействия леветирацетама в опубликованной модели судорог, индуцированных путем выполняемых один раз в сутки инъекций пентилентетразола (ПТЗ), на мышах ((Gower et al. (Eur. J. Pharmacol. 222, 1992, 193-203)). Кроме того, защитное воздействие леветирацетама сопоставляли с воздействием рацемического этирацетама или двух смесей леветирацетама и
15 этирацетама при фиксированной дозе. Две исследуемые смеси различались содержанием R-энантиомера этирацетама в (т. е. составы смесей являлись следующим: R-этирацетам:S-этирацетам = 1:3 и R-этирацетам:S-этирацетам = 1:5).

Животные

20 Использовали самцов взрослых мышей CD1 (Envigo, Italy, масса тела по прибытии: 20-25 г). Клетки помещали в комнату для проведения эксперимента за 1 день до проведения эксперимента с целью акклиматизации. Каждая подвергающаяся лечению группа состояла из 15 мышей. Мышей кормили стандартным лабораторным кормом. Обеспечивали неограниченный доступ к
25 пище и воде. Температуру в помещении и относительную влажность поддерживали постоянными и равными $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и $55 \pm 15\%$ соответственно, и поддерживали циклы освещение в течение 12 ч/затемнение в течение 12 ч.

Лекарственные средства

Леветирацетам (партия P102-14050, поставляла фирма Astatech),
30 этирацетам (поставляла фирма Shaanxi Swiden Biotech Co., Ltd. Catalog number E932970) или смеси, содержащие 1 часть леветирацетама и 1 часть этирацетама (R-этирацетам:S-этирацетам = 1:3) или 1 часть леветирацетама и 0,5 части этирацетама (R-этирацетам:S-этирацетам = 1:5), растворяли в 1% растворе

карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с обеспечением концентрации препарата, равной 55 мг/мл, и вводили перорально один раз в сутки. Соединения вводили каждый день, начиная с дня 1 и заканчивая днем 11, за 60 мин до введения ПТЗ (55 мг/кг, ВБ (внутрибрюшинное введение)). ПТЗ растворяли в физиологическом растворе; затем выполняли ВБ инъекцию, у мышей, которым вводили растворитель припадки развивались в течение примерно 20 мин.

Исследование индуцированной посредством ПТЗ судорожной активности

Исследование проводили в соответствии с публикацией Gower et al. (Eur. J. Pharmacol. 222, 1992, 193-203). Самцам мышей, находящимся в отдельных группах, в течение 11 последовательных дней один раз в сутки перорально вводили леветирацетам (10, 30 или 60 мг/кг, ПО (пероральное введение)); этирацетам (30 мг/кг, ПО) или смесь R-этирацетам:S-этирацетам = 1:3 (30 мг/кг, ПО); или смесь R-этирацетам:S-этирацетам = 1:5, (30 мг/кг, ПО); или предназначенный для перорального введения растворитель, за 60 мин до введения ПТЗ (пентилентетразол, 55,0 мг/кг, ВБ). Сразу после инъекции ПТЗ мышей помещали в отдельные клетки и наблюдали развитие тонических и клонических припадков.

Статистический анализ

Для определения значимости различия двух средних значений для поведения использовали критерий хи-квадрат. Результаты анализировали с помощью программного обеспечения Social Science Statistics Program (статистический пакет для общественных наук). Значения P, составляющие $\leq 0,05$, считались значимыми (ссылка: <https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/default2.aspx>).

25 Результаты

Результаты представлены в приведенных ниже таблицах 1 и 2:

Таблица 1: Зависимость доза-ответ для леветирацетама при его воздействии на развитие индуцированной посредством ПТЗ судорожной активности у мышей. Разделенным на группы мышам, по 15 мышей в каждой группе, один раз в сутки вводили растворитель или леветирацетам (10-30-60 мг/кг, ПО) за 60 мин до введения ПТЗ (55 мг/кг, ВБ). Каждое значение означает выраженное в процентах количество мышей в группе, у которых наблюдались клонические судороги.

#P<0,05 о сравнению с мышами, которым вводили ПТЗ.

Лечение	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	День 9	День 10	День 11
Растворитель + ПТЗ	20	26,6	26,7	33,3	33,3	46,6	53,3	66,6	86,6	93,3	100
Леветирацетам, 10 мг/кг, ПО + ПТЗ	6,6	6,6	20,0	26,6	26,6	53,0	53,3	73,3	86,6	86,6	100
Леветирацетам, 30 мг/кг, ПО + ПТЗ	0	6,6	13,3	20,0	20,0	26,6	33,3	46,6	66,6	66,6	73,3
Леветирацетам, 60 мг/кг, ПО + ПТЗ	0	0	6,6	20,0	20,0	20,0	26,6	26,6 [#]	33,3 [#]	33,3 [#]	40,0 [#]

5
10

Таблица 2: Сопоставление воздействия леветирацетама и воздействия этирацетама, и двух смесей леветирацетама и этирацетама (1 часть + 1 часть и 1 часть + 0,5 части соответственно) на развитие индуцированной посредством ПТЗ судорожной активности у мышей. Разделенным на группы мышам, по 15 мышей в каждой группе, один раз в сутки вводили растворитель или исследуемое соединение за 60 мин до введения ПТЗ (55 мг/кг, ВБ). Каждое значение означает выраженное в процентах количество мышей в группе, у которых наблюдались клонические судороги. *P<0,05 о сравнению с мышами, которым вводили леветирацетам.

Лечение	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	День 9	День 10	День 11
ПТЗ	13,3	13,3	20,0	26,6	33,3	46,6	53,3	80,0	86,6	100	100
леветирацетам, 30 мг/кг, ПО	0	0	6,6	13,3	20,0	26,6	33,3	46,6	66,6	73,3	73,3
этирацетам, 30 мг/кг, ПО	0	6,6	13,3	26,6	26,6	46,6	53,3	66,6	86,6	93,3	100
Смесь леветирацетама (1 часть) и этирацетама (1 часть), S:R=3:1, 30 мг/кг, ПО	0	0	0	6,6	13,6	13,6	13,6	13,6*	20,0*	26,6*	33,3*
Смесь леветирацетама (1 часть) и этирацетама (0,5 части), S:R=5:1, 30 мг/кг, ПО	0	0	6,6	6,6	13,6	13,6	20,0	33,3	40,0	46,6	53,3

15

Выполняемые один раз в сутки инъекции ПТЗ (55 мг/кг, ВБ) приводили к нарастающему увеличению доли контрольных мышей, которым вводили растворитель, у которых наблюдались тонические и клонические судороги, увеличение от менее 25% в день 1 до 100% в день 11 (таблица 1). Предварительное лечение леветирацетамом (10, 30 или 60 мг/кг, ПО) приводило к зависимому от дозы ослаблению этого проявления. Статистическое

отличие доли мышей, у которых наблюдались припадки, при сопоставлении с группой мышей, которым вводили растворитель, обеспечено только при дозе, равной 60 мг/кг, ПО, в дни проведения лечения 8-11 (таблица 1). Интенсивность воздействия леветирацетама являлась такой, что после введения 60 мг/кг, ПО, частота возникновения клонических судорог не превышала 20% в первые 6 дней и достигала максимального значения, составляющего 40%, через 11 дней после индуцирования. При более низкой исследованной дозе леветирацетама (10 мг/кг, ПО) после завершения лечения у всех мышей наблюдались тонические и клонические судороги; при дозе, равной 30 мг/кг, ПО, наблюдали промежуточное ослабление эффекта (таблица 1).

В последующем эксперименте противоэпилептические воздействие леветирацетама при дозе, равной 30 мг/кг, ПО, сопоставляли с воздействием рацемического этирацетама (30 мг/кг, ПО) и смеси R-этирацетам:S-этирацетам = 1:3, и смеси R-этирацетам:S-этирацетам = 1:5 (таблица 2).

Смесь R-этирацетам:S-этирацетам = 1:3 при дозе, равной 30 мг/кг, ПО, являлась более эффективной, чем леветирацетам: доля мышей, у которых наблюдались тонические/клонические судороги, была меньше, чем в группе, которой вводили леветирацетам, и это воздействие являлось статистически значимым, начиная с дня 8 и до дня 11. При использовании смеси R-этирацетам:S-этирацетам = 1:5 доля мышей, у которых наблюдались тонические или клонические припадки в день 11, составляла 67% (таблица 2) и она являлась количественно меньшей, чем доля в группе, которой вводили леветирацетам.

Выводы

В модели индуцированного посредством ПТЗ припадка на мышах показано зависимое от дозы воздействие перорально вводимого леветирацетама, это находится в соответствии с ранее опубликованными результатами.

Леветирацетам при дозе, равной 30 мг/кг, ПО, обладал умеренной эффективностью и рацемический этирацетам при дозе, равной 30 мг/кг, ПО, являлся неэффективным. Примечательно, что смеси R-этирацетам:S-этирацетам = 1:3 и R-этирацетам:S-этирацетам = 1:5 являлись более эффективными, чем леветирацетам сам по себе; статистически значимое отличие от случая использования леветирацетама наблюдалось в дни 8-11 для случая использования смеси R-этирацетам:S-этирацетам = 1:3.

ПРИМЕР 3: Воздействие новых композиций в модели припадков

Противоэпилептическое воздействие типичных новых композиций исследовали в модели индуцирования височной эпилепсии, как это описано в публикации Loscher W et al., J. Pharm. Exp. Ther., 284:474–479, 1998.

5 Вживление электрода. Для проведения экспериментов по индуцированию возбуждения крыс анестезировали хлоральгидратом (360 мг/кг, ВБ) и им проводили стереотаксическое вживление биполярного электрода в правое базилатеральное миндалевидное тело в соответствии с методикой хирургической операции, описанной в атласе Paxinos and Watson (1986). Координаты вживления
10 электрода являлись следующими AP = -2,2, L = -4,8, V = -8,5. Все координаты приведены относительно брегмы. Черепные винты использовали в качестве инертного электрода сравнения. Набор электродов прикрепляли к черепу с помощью стоматологического акрилового цемента.

Эксперименты по индуцированию возбуждения. Крысам 4 групп, по 8 крыс
15 в каждой группе, вживляли индуцирующие возбуждение электроды, как это описано выше. Через 2 недели после вживления для каждой крысы определяли начальную (до индуцирования возбуждения) электрическую восприимчивость стимулированной области (продолжительность следовой реакции после прекращения раздражения, РПР) с использованием методики со ступенчатым
20 увеличением. Начальная сила тока составляла 10 мкА и силу тока ступенчато увеличивали примерно на 20% от предыдущего значения силы тока через промежутки времени, равные 1 мин, до тех пор, пока продолжительность следовой реакции после прекращения раздражения не составляла по меньшей мере 3 с. На следующий день утром начинали длительное лечение и проводили
25 стимуляцию животных при сверхпороговой силе тока, равной 500 мкА, через 1 ч после каждой ВБ инъекции исследуемого соединения. Животным группы I путем ВБ инъекций вводили растворитель (физиологический раствор), животным группы II путем ВБ инъекций вводили 13 мг/кг леветирацетама, животным группы III путем ВБ инъекций вводили 27 мг/кг леветирацетама и животным
30 группы IV путем ВБ инъекций вводили 54 мг/кг леветирацетама. Разбавитель и лекарственное средство вводили путем инъекций один раз в сутки 5 дней в неделю (за исключением выходных дней). После выполнения 21 инъекций лечение и стимуляцию миндалевидного тела прекращали. После завершения

периода вымывания, составляющего 5 дней, проводили дополнительную стимуляцию миндалевидного тела при силе тока, равной 500 мкА, до тех пор пока у всех животных на наблюдалось 10 припадков стадии 5. Тяжесть припадка, продолжительность припадка и продолжительность следовой реакции после прекращения раздражения регистрировали после каждой стимуляции следующим образом. тяжесть припадков классифицировали в соответствии со шкалой Расина (1972): 1. неподвижность, закрывание глаз, подергивание усами, фырканье, сокращение мышц лица; 2. кивание головой, связанное с более сильным сокращением мышц лица; 3. сокращение мышц одной передней конечности; 4. вставание на задние лапы, часто сопровождающееся подергивание мышц обеих передних конечностей; 5. вставание на задние лапы с потерей равновесия и падение, сопровождающееся генерализованными клоническими припадками. Продолжительность припадка означает продолжительность лимбических (стадии 1-2) и/или моторных судорог (стадии 3-5); активность лимбических судорог (неподвижность, связанная с низкой частотой следовых реакций после прекращения раздражения, и периодическое сокращение мышц лица или кивание головой), часто возникающая после прекращения моторных судорог не включена в продолжительность припадка. Продолжительность следовой реакции после прекращения раздражения означает полную продолжительность появления пиков на электроэнцефалограмме миндалевидного тела, обладающих высотой, по меньшей мере в 2 раза превышающей высоту пиков, полученных до стимулирования, и при частоте появления, составляющей более 1 пика в секунду.

Через 1 неделю после последней стадии припадков 5 в каждой группе определяли продолжительность РПР после индуцирования возбуждения так, как это описано выше для продолжительности РПР до индуцирования возбуждения.

Из результатов экспериментов, представленных в примерах 1 и 2, можно видеть, что смесь энантиомеров 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида при заявленных соотношениях S:R обладает более высокой противозепилептической эффективностью, чем рацемат 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида или отдельные энантиомеры 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида.

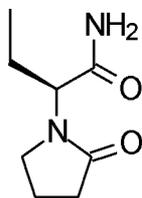
Все патенты, публикации и рефераты, процитированные выше, во всей их полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Разные варианты

осуществления настоящего изобретения описаны для реализации разных задач настоящего изобретения. Следует понимать, что эти варианты осуществления предназначены только для иллюстрации принципов настоящего изобретения.

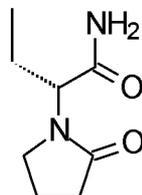
5 Специалистам в данной области техники совершенно очевидны многочисленные модификации и изменения, которые можно осуществить без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, определенных в приведенной ниже формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая соединение формулы (I) и соединение формулы (II),



(I)



(II)

5

и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 67%.

10

2. Композиция по п. 1, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 50%.

15

3. Композиция по п. 1 или 2, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 40%.

20

4. Композиция по любому из п.п. 1-3, в которой соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы и соединение формулы (II) и/или его фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы упакованы отдельно.

25

5. Композиция по п. 1, где композиция представляет собой нерацемическую смесь 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида и его фармацевтически приемлемых сольватов или совместных кристаллов, где нерацемическая смесь содержит соединение формулы (I) и соединение формулы (II) при

энантиомерном избытке (ЭИ) соединения формулы (I), большем или равном 20% и меньшем или равном 67%.

5 6. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

10 7. Набор компонентов, включающий соединение формулы (I) и соединение формулы (II) и инструкции по объединению соединения формулы (I) и соединения формулы (II) с получением энантиомерного избытка (ЭИ) соединения формулы (I), большего или равного 20% и меньшего или равного 67%.

15 8. Композиция по любому из п.п. 1-5 или фармацевтическая композиция по п. 6, или набор компонентов по п. 7, для применения в качестве лекарственного средства.

20 9. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор по п. 8, для применения для лечения и/или предупреждения заболевания, повреждения или нарушения, где заболевание, повреждение или нарушение выбрано из числа связанных с припадками нарушений.

25 10. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по п. 9, где композицию или фармацевтическую композицию следует вводить перорально два раза в сутки при дозе, составляющей от 10 до 3000 мг при каждом введении, более предпочтительно от 20 до 2000 мг при каждом введении, еще более предпочтительно от 50 до 1000 мг при каждом введении.

30 11. Способ получения композиции по любому из п.п. 1-5 или фармацевтической композиции по п. 6, включающий объединение соединения формулы (I) и соединения формулы (II), или соединения формулы (I) и рацемата соединения формулы (I) и (II).

12. Применение соединения формулы (I) и/или соединения формулы (II) и/или рацемата соединения формулы (I) и (II) для получения композиции по любому из п.п. 1-5 или фармацевтической композиции по п. 6, или набора по п. 7.