

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191486** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.14

(22) Дата подачи заявки
2019.12.04

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)

(54) СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ R-2-(ЗАМЕЩЕННЫЙ СУЛЬФОНИЛ)ГЕКСАГИДРОПИРРОЛО[1,2-а]ПИРАЗИН-6(2H)ОНЫ И S-2-(ЗАМЕЩЕННЫЙ СУЛЬФОНИЛ)ГЕКСАГИДРОПИРРОЛО[1,2-а]ПИРАЗИН-6(2H)ОНЫ В НЕРАЦЕМИЧЕСКОМ СООТНОШЕНИИ

(31) **18210128.7**

(32) **2018.12.04**

(33) **EP**

(86) **PST/EP2019/083599**

(87) **WO 2020/115096 2020.06.11**

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

(72) Изобретатель:
**Гелардини Карла, Ди Чезаре
Маннелли Лоренцо, Фарина Карло
(IT), Шерц Михаэль (CH)**

(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 энантимеры производных 2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6(2H)она 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: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль; припадок; депрессия или нарушения познавательной способности.

A1

202191486

202191486

A1

5 СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ R-2-(ЗАМЕЩЕННЫЙ
СУЛЬФОНИЛ)ГЕКСАГИДРОПИРРОЛО[1,2-a]ПИРАЗИН-6(2H)ОНЫ И S-2-
(ЗАМЕЩЕННЫЙ СУЛЬФОНИЛ)ГЕКСАГИДРОПИРРОЛО[1,2-a]ПИРАЗИН-
6(2H)ОНЫ В НЕРАЦЕМИЧЕСКОМ СООТНОШЕНИИ

Область техники, к которой относится изобретение

10 Настоящее изобретение относится к композициям и наборам, включающим
R-2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-6(2H)оны и S-2-
(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-6(2H)оны 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
15 лекарственного средства и к применению композиций или фармацевтических
композиций, или наборов, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения
и/или предупреждения психиатрического заболевания или нарушения, обычно и
предпочтительно выбранного из числа следующих: депрессия и терапевтически
резистентная депрессия, биполярное расстройство, посттравматическое
20 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,
25 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.

Уровень техники

30 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 подходящие фармакологическое оборудование, не была открыта полная глутаматергическая нейромедиаторная система, включая биосинтетические и катаболические ферменты, механизмы введения в клетки, системы

5 внутриклеточного хранения и высвобождения, и ее ионные каналы клеточной поверхности и связанные с белком G рецепторы. С помощью появившегося только в 1990-е годы оборудования для молекулярной биологии были обеспечены методики молекулярной идентификации и классификации глутаматергических ионных каналов, рецепторов, переносчиков и т. п.

10 Связанные с мембраной ионные каналы, которыми управляют возбуждающие 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

15 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-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (АМПК); и, аналогичным

20 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 канал обладает гетеро-тетрамерной структурной основой: состоит из двух

25 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 вариантов, тогда как существует 4 разных гена GRIN2 (GRIN2A-D), кодирующие

30 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 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; 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 (Napolini 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) (Dorval 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.

Симптомы периферической сенсорной невропатии, включая один из наиболее заметных симптомов, периферическую невропатическую боль (Zilliox LA, 2017), являются часто встречающимися клиническими патологическими состояниями: по оценкам распространенность среди населения в целом составляет от 7 до 10% (van Hecke O *et al.*, 2014). По оценкам в Соединенных Штатах Америки только болезненная периферическая невропатия поражает примерно 10 миллионов человек. Периферическая сенсорная невропатия часто является устойчивой к лечению и пациенты мало удовлетворены результатами их лечения. Показано, что некоторые лекарственные средства являются эффективными для лечения периферической сенсорной невропатии, связанной с диабетической невропатией и постгерпетической невралгией, и эти лекарственные средства часто используют также для лечения невропатической боли, связанной с другими патологическими состояниями. Эти способы лечения часто приводят к нежелательным побочным эффектам и прекращение лечения может являться затруднительным. Важно понимать, что периферическая сенсорная невропатия воздействует на многие аспекты повседневной жизни и связана с плохим общим состоянием здоровья, ухудшением качества жизни, плохим сном и повышенной тревожностью, и депрессией. В действительности, по оценкам качество жизни людей, страдающих хронической периферической сенсорной невропатией, является таким же низким, как качество жизни пациентов, страдающих клинической депрессией, заболеванием коронарной артерии, недавно перенесенным инфарктом миокарда или плохо контролируемым сахарным диабетом (Smith BH *et al.*, 2007).

Предназначенными для лечения невропатической боли лекарственные средства, утвержденных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США, являются карбамазепин, дулоксетин, прегабалин, габапентин, предназначенный для местного введения лидокаин и

предназначенный для местного введения капсаицин. Трамадол и опиоидные анальгетики являются эффективными при разных типах невропатической боли, однако их обычно не рекомендуют в качестве средств для лечения первой линии вследствие опасений, связанных с их безопасностью при длительном лечении.

5 Однако их рекомендуют в качестве средств первой линии при лечении острой невропатической боли, невропатической боли вследствие рака и эпизодических обострениях сильной невропатической боли. Использование сильных опиоидов (кодеин, морфин, оксикодон и фентанил) для лечения разных видов невропатической боли является неоднозначным и является проблемой
10 общественного здравоохранения вследствие увеличивающегося количества смертей, связанных с отпускаемыми по рецепту опиоидами. Высокая степень риска передозировки, возникновения зависимости и привыкания, которой отличаются эти лекарственные средства может превосходить потенциальные преимущества.

15 Таким образом, в медицине сохраняется настоятельная и важная необходимость разработки новых, эффективных при пероральном введении лекарственных средств, предназначенных для предупреждения и лечения невропатической боли и депрессии, и других психиатрических патологических состояний, которые являются токсикологически благоприятными и
20 потенциально не вызывают таких явлений, как галлюцинации, зависимость и привыкание. Кроме того, в медицине сохраняется важная необходимость разработки новых, эффективных при пероральном введении лекарственных средств, предназначенных для лечения психоневрологических заболеваний, таких как описанные в пятом издании Диагностического и статистического
25 руководства по психическим расстройствам (DSM-5); и для лечения моторнейронных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз.

(RS)-2-[(4-Фторфенил)сульфонил]гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-он представляет собой бициклическое производное 2-пирролидинона, обладающее ноотропной активностью. Рацемические 2-[(4-
30 фторфенил)сульфонил]гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)он обладает более высокой ноотропной активностью, чем соответствующий отдельный R-энантиомер; и отдельный R-энантиомер обладает более высокой ноотропной активностью, чем соответствующий S-энантиомер (Martini et al., Med Chem.

2005, 1(5), pages 473-480). Синтез (RS)-2-[(4-
фторфенил)сульфонил]гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-она и нескольких его
производных описан в WO 2009/103176; методики их стереоселективного
синтеза описаны в публикации Martini et al., Med Chem. 2005, 1(5), pages 473 -
5 480. Исследования фармакологических характеристик и взаимосвязи структуры
и активности раскрыты в публикациях Romanelli et al., CNS Drug Rev. 2006,
12(1), pages 39-52; Scapocchi et al., Bioorg Med Chem. 2004, 12(1), pages 71-85;
Galeotti et al., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2003, 368(6), pages 538-45,
и Martini et al., Med Chem. 2005, 1(5), pages 473-480. Обобщая результаты
10 имеющихся сообщений можно утверждать, что (RS)-2-[(4-
фторфенил)сульфонил]гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6(2H)он и его R-
энантиомер являются пероральными средствами лечения, весьма эффективными
в моделях исследования познавательной способности на крысах.

Как указано в предшествующей заявке на патент (WO 2009/103176),
15 рацемические 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6(2H)оны
также обладают антигипералгезическим и антиаллодиническим воздействием в
самых различных моделях на животных, в которых невропатическая боль
вызвана целым рядом средств или повреждений, осуществленных
хирургическим путем. Во всех исследованных моделях на животных
20 рацемические 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6(2H)оны
обладают лучшим профилем активности и эффективности, чем стандартные
средства лечения - габапентин, прегабалин или дулоксетин. Кроме того,
рацемические 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6(2H)оны
обладают лучшим профилем активности и эффективности, чем соответствующий
25 отдельный R-энантиомер; и отдельный R-энантиомер обладает лучшими
характеристиками, чем отдельный S-энантиомер. Эффективность рацемических
2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6(2H)онов очевидна после
перорального введения разовой дозы. Кроме того, эти антигипералгезическое и
антиаллодиническое воздействия направлены на конкретное заболевание,
30 поскольку в случае интактных животных не обнаружен заметный эффект и в
асимметричной хирургической модели травмы с повреждением нерва у крыс
наблюдалась реакция только поврежденной стороны на перорально вводимое
лекарственное средство.

Димирацетам представляет собой (RS)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a]имидазол-2,5-дион; он является негативным аллостерическим модулятором находящихся в спинном мозге рецепторов глутамата типа NMDA, содержащихся в препаратах синаптосом спинного мозга крыс (Fariello RG, et al.

5 *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
10 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

15 Согласно изобретению неожиданно и непредвиденно было установлено, что композиции, содержащие (R)- и (S)-энантиомеры определенных 2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-6(2H)онов, обладающие энантиомерным избытком (ЭИ) (R)-энантиомера, большим или равным 20% и меньшим или равным 50%, обладают более высокой фармакологической
20 активностью, чем соответствующие отдельные энантиомеры или даже чем рацемат, и, таким образом, обеспечивают синергетическое воздействие, которое невозможно было прогнозировать на основании активности отдельных энантиомеров или рацемата. Таким образом, эти нерацемические композиции ингибируют вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [³H]-D-аспарагиновой кислоты (используется в качестве миметика глутаминовой
25 кислоты) из синаптосом спинного или головного мозга крыс более эффективно, чем соответствующие отдельные энантиомеры или даже чем соответствующий рацемат. Кроме того, в моделях невропатической боли, познавательной способности, депрессии на грызунах и в других моделях, предполагающих
30 участие передачи сигналов глутамата, эти нерацемические композиции являются более эффективными, чем соответствующие отдельные энантиомеры или даже чем соответствующий рацемат.

Таким образом, композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, обладающие энантиомерным избытком (R)-2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов, являются намного более эффективными для уменьшения периферической невропатической боли в тесте давления на лапу после введения монойодацетата натрия; или для предупреждения вызванной оксалиплатином периферической невропатической боли; или для улучшения познавательной способности в исследовании пассивного избегания, проводимом по методике перехода; или для увеличения продолжительности плавания в модели депрессии Порсолта, чем соответствующая рацемическая смесь.

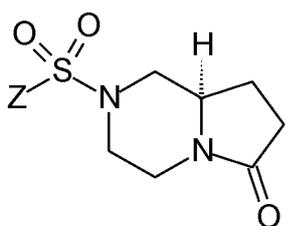
Поэтому композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие (R)- и (S)-энантиомеры 2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов, описываемые формулами (I) и (II) соответственно, обладающие энантиомерным избытком (ЭИ) соответствующего (R)-энантиомера, большим или равным 20% и 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 (R)-2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов и (S)-2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов, описываемых формулами (I) и (II) соответственно.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, являются полезными и их можно применять для лечения и/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

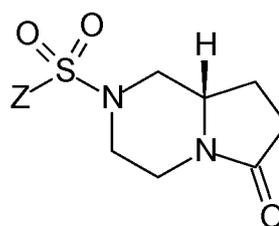
чувствительности, такие как симптомы периферической сенсорной невропатии, предпочтительно периферическая невропатическая боль и холодовая аллодиния, фибромиалгия, синдром раздраженной толстой кишки, мигрень и сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами; и

5 моторнейронные нарушения, такие как спинальная мышечная атрофия, боковой амиотрофический склероз, дистония при болезни Паркинсона и дистония при болезни Гентингтона.

Первым объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение формулы (I) (в настоящем изобретении также называемое (R)-2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-6(2H)оном) и соединение формулы (II) (в настоящем изобретении также называемое (S)-2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-6(2H)-ом),



(I)



(II)

15 в которых Z выбран из числа следующих:

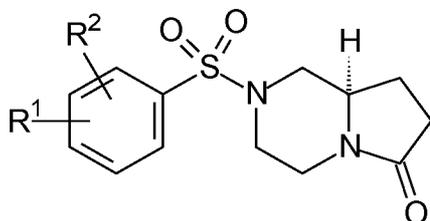
обладающая линейной цепью, разветвленная или циклическая C₁-C₄-алкильная группа, которая необязательно замещена одним или большим количеством F, или

фенильная группа, которая замещена с помощью R¹ или R², где R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор, цианогруппа, трифторметил и метил, и R² независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор и метил;

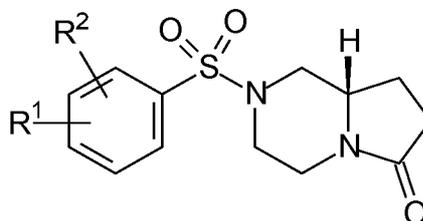
и R¹ и R² независимо находятся в любых двух положениях фенильного кольца; и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (I) больше или равен 20% и меньше или равен 50%.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение формулы (Ia) (в настоящем изобретении

также называемое (R)-2-(фенилсульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)оном) и соединение формулы (IIa) (в настоящем изобретении также называемое (S)-2-(фенилсульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)оном),



(Ia)



(IIa)

5
в которых R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор, цианогруппа, трифторметил и метил; и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор и метил; и R^1 и R^2 независимо находятся в любых двух положениях фенильного кольца; и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (Ia) больше или равен 20% и меньше или равен 50%.

10
В некоторых вариантах осуществления композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (Ia) больше или равен 20% и меньше или равен 40%.

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

20
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 50%. В этом объекте применимы такие же предпочтительные диапазоны значений энантиомерного
25
избытка (ЭИ) указанного соединения формулы (I) и соотношений энантиомеров соединения формулы (I) и соединения формулы (II) как указанные в настоящем изобретении в отношении композиции.

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 и/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.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/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.

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 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.

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, такую как листок-вкладыш.

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

Описание чертежей

Фиг. 1: Воздействие R- и S-энантиомеров 2-(2-фторбунзолсульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-она и разных смесей энантиомеров на вызванную паклитакселом механическую аллодинию.

Фиг. 2: Воздействие R- и S-энантиомеров 2-(2-фторбунзолсульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-она и разных смесей энантиомеров на вызванную паклитакселом механическую гипералгезию.

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.

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.

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.

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.

В настоящем изобретении любое указание на соединение или соединения формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, также следует понимать, как указание на любые предпочтительные примеры соединения или соединений формулы (I), такие как соединения формулы (Ia). Кроме того, в настоящем изобретении любое указание на соединение или соединения формулы (II), предлагаемые в настоящем изобретении, также следует понимать, как указание на любые предпочтительные примеры соединения или соединений формулы (II), такие как соединения формулы (IIa).

Термин "лечение" нарушения или заболевания, использующийся 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

5 заболевания может, например, привести к остановке прогрессирования нарушения или заболевания (например, прекращению ухудшения симптомов), 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

10 (например, к ослаблению симптомов) или полной реакции (например, к 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

15 или заболевания, или к задержке прогрессирования нарушения или заболевания. 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,

20 может включать излечивающее лечение (предпочтительно приводящее к полной 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

25 техники. Так, например, на пациента/субъекта, предположительно 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,

30 для которой известно, что она сопряжена с риском развития нежелательных 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.

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 использования правила округления до последнего десятичного знака. Таким образом, предпочтительно, если значение, равное 2,5, включает диапазон, составляющий от 2,45 до 2,54.

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим (R)-2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)оны формулы (I) и (S)-2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)оны 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 непосредственно. 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, чтобы у

5 подвергающегося лечению субъекта обеспечено соотношение соединения формулы (I) и соединения формулы (II), требующееся в настоящем изобретении.

10 Кроме того, 2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-6(2H)он, 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.

15 Другими словами, теоретическое разделение композиции, содержащей равные количества соединения формулы (I) и соединения формулы (II), на компонент, содержащий 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

20 должна удовлетворять описанным в настоящем изобретении требованиям, предъявляемым к диапазону соотношений соединения формулы (I) и соединения формулы (II), альтернативно выраженным, как энантиомерный избыток соединения формулы (I). Следует понимать, что соотношения соединения

25 формулы (I) и соединения формулы (II), альтернативно выраженные, как энантиомерный избыток соединения формулы (I), основаны на статистически значимом количестве молекул 2-(замещенный

сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-6(2H)она, которое обычно превышает 1000 молекул. В настоящем изобретении относительные количества

30 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).

Следует понимать, что 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. 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, разделение с помощью капиллярного электрофореза на хиральной подложке, 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). 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 основано на предварительно неизвестном соотношении двух соединений, а именно, соединения формулы (I) и соединения формулы (II).

В настоящем изобретении термин "обладающая линейной цепью, разветвленная или циклическая C_1 - C_4 -алкильная группа" означает любую алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. примеры которой включают метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, изобутил и трет-бутил. Термин "обладающая линейной цепью, разветвленная или циклическая C_1 - C_4 -алкильная группа, которая необязательно замещена одним или большим количеством F" означает, что "обладающая линейной цепью, разветвленная или циклическая C_1 - C_4 -алкильная группа" может быть замещена одним или большим

количеством атомов фтора, которые обычно заменяют атомы водорода, содержащиеся в алкильной группе. На количество атомов фтора не налагаются особые ограничения, однако обычно оно составляет от 1 до 10, т. е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Примеры включают трифторметил и 1-трифторметил-2,2,2-трифторэтил.

Выражение "независимо находится в любых двух положениях фенильного кольца" означает, что группа может быть присоединена к фенильному кольцу (или связана с ним) в любом доступном положении. Обычно группа присоединена к фенильному кольцу, заменяя находящийся в этом положении атом водорода. Таким образом, кольцевой атом углерода, содержащийся в фенильном кольце, будет присоединен к группе (например, к R^1 или R^2), вместо того, чтобы быть присоединенным к атому водорода. Следует понимать, что ни R^1 , ни R^2 не являются обязательными заместителями. Таким образом, фенильное кольцо может быть замещено или с помощью R^1 , или с помощью R^2 , или с помощью обеих этих групп, или не замещено никакой из групп R^1 и R^2 . R^1 и R^2 могут быть присоединены в любом доступном положении, таком как орто-, мета- или пара-положение. Конкретные примеры замещенных фенильных колец включают входящие в группу, состоящую из следующих: 2-фторфенил-, 2-хлорфенил-, 2-метилфенил-, 2-цианофенил-, 2-трифторметилфенил-, 3-фторфенил-, 3-хлорфенил-, 3-метилфенил-, 3-цианофенил-, 3-трифторметилфенил-, 4-фторфенил-, 4-хлорфенил-, 4-метилфенил-, 4-цианофенил-, 4-трифторметилфенил-, 2,3-дифторфенил-, 2-фтор-3-хлорфенил-, 2-фтор-3-метилфенил-, 2-фтор-3-цианофенил-, 2-фтор-3-трифторметилфенил-, 2,4-дифторфенил-, 2-фтор-4-хлорфенил-, 2-фтор-4-метилфенил-, 2-фтор-4-цианофенил-, 2-фтор-5-трифторметилфенил-, 2,5-дифторфенил-, 2-фтор-5-хлорфенил-, 2-хлор-5-метилфенил-, 2-фтор-5-цианофенил-, 2-фтор-5-трифторметилфенил-, 2,6-дифторфенил-, 2-фтор-6-хлорфенил-, 2-фтор-6-метилфенил-, 2-фтор-6-цианофенил-, 2-фтор-6-трифторметилфенил-, 2-хлор-3-фторфенил-, 2,3-дихлорфенил-, 2-хлор-3-метилфенил-, 2-хлор-3-цианофенил-, 2-хлор-3-трифторметилфенил-, 2-хлор-4-фторфенил-, 2,4-дихлорфенил-, 2-хлор-4-метилфенил-, 2-хлор-4-цианофенил-, 2-хлор-5-трифторметилфенил-, 2-хлор-5-фторфенил-, 2,5-дихлорфенил-, 2-хлор-5-метилфенил-, 2-хлор-5-цианофенил-, 2-хлор-5-трифторметилфенил-, 2,6-дихлорфенил-, 2-хлор-6-метилфенил-, 2-хлор-

6-цианофенил-, 2-хлор-6-трифторметилфенил-, 2-метил-3-фторфенил-, 2-метил-3-хлорфенил-, 2,3-диметилфенил-, 2-метил-3-цианофенил-, 2-метил-3-трифторметилфенил-, 2-метил-4-фторфенил-, 2-метил-4-хлорфенил-, 2,4-диметилфенил-, 2-метил-4-цианофенил-, 2-метил-4-трифторметилфенил-, 2-метил-5-фторфенил-, 2-метил-5-хлорфенил-, 2,5-диметилфенил-, 2-метил-5-цианофенил-, 2-метил-5-трифторметилфенил-, 2,6-диметилфенил-, 2-метил-6-цианофенил-, 2-метил-6-трифторметилфенил-, 2-циано-3-фторфенил-, 2-циано-3-хлорфенил-, 2-циано-3-метилфенил-, 2-циано-4-фторфенил-, 2-циано-4-хлорфенил-, 2-циано-4-метилфенил-, 2-циано-5-фторфенил-, 2-циано-5-хлорфенил-, 2-циано-5-метилфенил-, 2-трифторметил-3-фторфенил-, 2-трифторметил-3-хлорфенил-, 2-трифторметил-3-метилфенил-, 2-трифторметил-4-фторфенил-, 2-трифторметил-4-хлорфенил-, 2-трифторметил-4-метилфенил-, 2-трифторметил-5-фторфенил-, 2-трифторметил-5-хлорфенил-, 2-трифторметил-5-метилфенил-, 3,4-дифторфенил-, 3-фтор-4-хлорфенил-, 3-фтор-4-метилфенил-, 3-фтор-4-цианофенил-, 3-фтор-4-трифторметилфенил-, 3-хлор-4-фторфенил-, 3,4-дихлорфенил-, 3-хлор-4-метилфенил-, 3-хлор-4-цианофенил-, 3-хлор-4-трифторметилфенил-, 3-метил-4-фторфенил-, 3-метил-4-хлорфенил-, 3,4-диметилфенил-, 3-метил-4-цианофенил-, 3-метил-4-трифторметилфенил-, 3-циано-4-фторфенил-, 3-циано-4-хлорфенил-, 3-циано-4-метилфенил-, 3-трифторметил-4-фторфенил-, 3-трифторметил-4-хлорфенил-, 3-трифторметил-4-метилфенил-, 3,5-дифторфенил-, 3-фтор-5-хлорфенил-, 3-фтор-5-метилфенил-, 3-фтор-5-цианофенил-, 3-фтор-5-трифторметилфенил-, 3,5-дихлорфенил-, 3-хлор-5-метилфенил-, 3-хлор-5-цианофенил-, 3-хлор-5-трифторметилфенил-, 3,5-диметилфенил-, 3-метил-5-цианофенил- и 3-метил-5-трифторметилфенил-.

В предпочтительных вариантах осуществления (замещенное) фенильное кольцо представляет собой группу, выбранную из числа следующих: фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил и 4-фторфенил. Более предпочтительно, если (замещенное) фенильное кольцо представляет собой группу, выбранную из числа следующих: фенил, 2-фторфенил и 4-фторфенил. Еще более предпочтительно, если (замещенное) фенильное кольцо представляет собой группу, выбранную из числа следующих: фенил и 2-фторфенил.

Термин "фармацевтически приемлемое" означает, что 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 обычно и предпочтительно используют вместе с ней для лечения животного, предпочтительно человека.

Предпочтительно, если термин "фармацевтически приемлемое" означает, что 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 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 edition.

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

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 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 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

5 понимать, что соединения формулы (I) и/или соединения формулы (II) могут находиться в любой полиморфной форме. Целый ряд совместных кристаллов и 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

10 Luc Quééré, в частности, в главах 15 и 16. Предпочтительные примеры образующих совместные кристаллы соединений приведены в этой публикации в 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

15 (R):(S), раскрытых в настоящем изобретении. Примеры α -гидроксикислот включают атролактиновую кислоту, бензиловую кислоту, 4-хлорминдальную кислоту, лимонную кислоту, 3,4-дигидроксиминдальную кислоту, этилпироват, галактуроновую кислоту, глюконолактон, глюкуроновую кислоту, глюкуронолактон, гликолевую кислоту, 2-гидроксипентановую кислоту, 2-

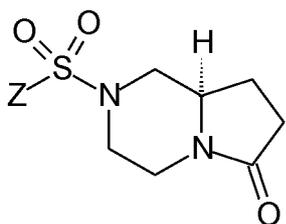
20 гидроксипентановую кислоту, 2-гидроксигексановую кислоту, 2-гидроксигептановую кислоту, 2-гидроксиоктановую кислоту, 2-гидроксинонановую кислоту, 2-гидроксидекановую кислоту, 2-гидроксиундекановую кислоту, 4-гидроксиминдальную кислоту, 3-гидрокси-4-метоксиминдальную кислоту, 4-гидрокси-3-метоксиминдальную кислоту, α -

25 гидроксиарахидоновую кислоту, α -гидроксимасляную кислоту, α -гидроксизомаляную 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,

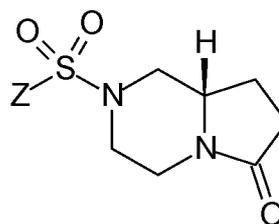
30 миндальную кислоту, метилмолочную кислоту, метилпироват, слизевую кислоту, α -фенилуксусную кислоту, α -фенилпировиноградную кислоту, пировиноградную кислоту, сахарную кислоту, винную кислоту и тартроновую кислоту. Примеры α -кетокислот включают 2-кетозтановую кислоту

(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-кетозановую 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 -кетамидов 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)

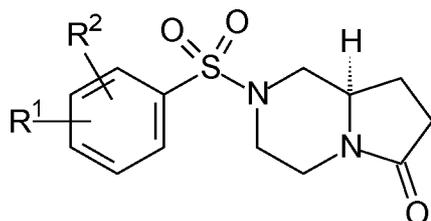
в которых Z выбран из числа следующих:

обладающая линейной цепью, разветвленная или циклическая C_1 - C_4 -алкильная группа, которая необязательно замещена одним или большим количеством F, или

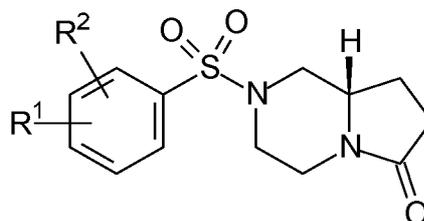
фенильная группа, которая замещена с помощью R^1 или R^2 , где R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор, цианогруппа, трифторметил и метил; и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор и метил;

и R^1 и R^2 независимо находятся в любых двух положениях фенильного кольца; 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%.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение формулы (Ia) и соединение формулы (IIa),



(Ia)



(IIa)

в которых R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор, цианогруппа, трифторметил и метил; и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор и метил; и R^1 и R^2 независимо находятся в любых двух положениях фенильного кольца; и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (Ia) больше или равен 20% и меньше или равен 50%.

Предпочтительно, если R^1 обозначает водород, метил или фтор. Еще более предпочтительно, если R^1 обозначает фтор. Предпочтительно, если R^2 обозначает водород, фтор или метил, более предпочтительно водород или фтор, еще более предпочтительно водород.

Более предпочтительными композициями являются нерацемические смеси 2-(2-фторфенил)сульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)она, нерацемические смеси 2-(3-фторфенил)сульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)она или нерацемические смеси 2-(4-фторфенил)сульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)она, где в этих более предпочтительных вариантах осуществления энантиомерный избыток соответствующего (R)-энантиомера больше или равен 20% и меньше или равен 50%.

Эти композиции, а также любые другие композиции и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно ингибируют вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [^3H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс не менее, чем примерно на 36%, более предпочтительно не менее, чем примерно на 40%, более предпочтительно не менее, чем примерно на 45%, еще более предпочтительно

примерно на 50%, при концентрации, равной примерно 10 нМ. Исследование, предназначенное для определения этого параметра, приведено в публикации Bonanno G et al. Heterocarrier-mediated reciprocal modulation of glutamate and glycine release in rat cerebral cortex and spinal cord synaptosomes. Eur J Pharmacol 1994, 252(1):61-7; и в публикации Fariello RG, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Bonanno G, Pittaluga A, Milanese M, Misiano P, Farina C. Broad spectrum and prolonged efficacy of dimiracetam in models of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2014 Jun;81:85-94. PMID: 24486381.

Предпочтительно, если в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, соединение формулы (I) и соединение формулы (II) отличаются друг от друга лишь стереохимической конфигурацией стереоцентра, представленного в формулах (I) и (II). Другими словами, предпочтительно, если композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит соединение формулы (I) и соединение формулы (II), где Z, содержащиеся в соединении формулы (I) и в соединении формулы (II), являются одинаковыми.

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.

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
10 предпочтительно от 1,5:1 до 2,0:1. Другими предпочтительными диапазонами для соотношений соединения формулы (I) и соединения формулы (II) являются составляющие от 1,5:1 до 3,3:1, предпочтительно от 2:1 до 3:1, более предпочтительно 2:1 или 3:1.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, 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
20 получением энантиомерного избытка (ЭИ) соединения формулы (I), большего или равного 20% и 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
25 быть очевидно, что 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 большого количества заболеваний и нарушений, таких как приведенные ниже:

- 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 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 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, 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, 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 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;
- 5 е) для предупреждения или лечения психоневрологических нарушений. Примеры психоневрологических нарушений включают шизофрению, психоз, включая шизофрению, шизофреноподобное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое
- 10 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;
- 15 ф) эпилепсии и других припадков, фокальных и генерализованных;
- г) ожирения или других нарушений питания, связанных с чрезмерным приемом пищи, нервной булимии;
- h) мозговой недостаточности после удара, отека головного мозга, ишемии головного мозга, кровоизлияния в мозг, нейродегенеративных заболеваний,
- 20 операции шунтирования и пересадки сердца, перинатальной гипоксии, остановки сердца и гипогликемического повреждения мозга;
- i) нарушений сна, таких как инсомния, нарколепсия или синдром беспокойных ног;
- j) тревожных нарушений, таких как аффективное расстройство, приступы
- 25 паники, паническое расстройство, острое стрессовое нарушение, агорафобия, генерализованное тревожное нарушение, обсессивно-компульсивное нарушение, посттравматическое стрессовое нарушение, вызванное разлукой тревожное нарушение, социофобия, специфическая фобия, вызванное приемом веществ тревожное нарушение;
- 30 k) расстройства настроения, такие как депрессия, ангедония, униполярная депрессия, биполярное расстройство, психотическая депрессия;
- l) 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, снотворное или транквилизаторы;

- 5 м) 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,
- 10 перинатальной гипоксией, другими общими патологическими состояниями или токсикоманией;
- п) болезни Паркинсона, включая паркинсонизм, обусловленный действием лекарственного средства, или постэнцефалитный паркинсонизм;
- о) синдромов нарушения внимания, таких как синдром дефицита внимания с 15 гиперактивностью (СДВГ), обсессивно-компульсивное нарушение, фобия, посттравматический стрессовый синдром, аутизм и нарушения аутистического спектра, нарушение контроля импульсов;
- р) шума в ушах, пресбиакузиса;
- q) улучшения способности к обучению и памяти;
- 20 г) 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;
- 25 s) 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;
- 30 t) акинезий, таких как акинетико-ригидные синдромы,
- u) дискинезий, таких как вызванный лекарственным средством паркинсонизм, такой как вызванный нейролептическими средствами паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром, вызванная нейролептическими

5 средствами острая дистония, вызванная нейролептическими средствами острая акатизия, вызванная нейролептическими средствами поздняя дискинезия и вызванный лекарственным средством постуральный тремор, включая тремор покая, постуральный тремор и интенционный тремор, хорей (такая как хорей Сиденгама, болезнь Гентингтона, доброкачественная наследственная хорей, нейроакантоцитоз, симптоматическая хорей, 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 10 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 15 спастичностью или слабостью, включая треморы; в) 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, 20 и дискинезии, связанной с синдромом Туретта.

Следует понимать, что приведенный выше перечень заболеваний представлен лишь для обеспечения конкретных примеров и его не следует понимать, как ограничивающий настоящее изобретение. Из числа приведенных 25 выше заболеваний предпочтительными являются одно или большее количество, выбранные из приведенных в а), е), q), r) и s).

Заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, 30 такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз.

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

5 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как 10 припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз., где указанный способ включает введение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или набора, предлагаемого в настоящем изобретении.

15 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 20 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 25 изобретения также является разработка способа предупреждения заболевания или нарушения, в котором животному, предпочтительно человеку, для которого 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 30 изобретении, в терапевтически эффективном количестве. В этом случае термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для 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.

5 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
10 заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения
15 познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз.

 Объектом настоящего изобретения также является введение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, совместно с активными действующими
20 веществами или активными средствами соответственно, действие которых приводит к таким побочным эффектам, как периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической невропатии, предпочтительно вместе с противоопухолевыми и противовирусными лекарственными средствами.
 Предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или
25 набор применяют отдельно или вместе по меньшей мере с одним противоопухолевым лекарственным средством или по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством. Более предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют
30 отдельно. Более предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют вместе по меньшей мере с одним противоопухолевым лекарственным средством. Альтернативно, предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или

набор применяют по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством.

Кроме того, предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор вводят совместно по меньшей мере с одним
5 противоопухолевым лекарственным средством или по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством, где указанное совместное введение указанной композиции или указанной фармацевтической композиции с указанным по меньшей мере одним противоопухолевым лекарственным
10 средством или с указанным по меньшей мере одним противовирусным лекарственным средством проводят совместно, одновременно, последовательно или раздельно.

Неограничивающие примеры таких противоопухолевых лекарственных средств выбраны из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины.

15 Неограничивающие примеры таких противовирусных лекарственных средств выбраны из числа следующих: аналог нуклеозида или аналог нуклеотида. Кроме того предпочтительно, если указанное противоопухолевое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины.

20 Предпочтительно, если указанное противоопухолевое лекарственное средство выбрано из числа следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобоплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин.

25 Предпочтительно, если указанное противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин и зидовудин.

Предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют вместе по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством, где предпочтительно, если указанное

30 противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: нуклеозид или нуклеотид, и где более предпочтительно, если указанное противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин или зидовудин.

Предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является припадок. Альтернативно, предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является депрессия. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является нарушения познавательной способности. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая невропатическая боль.

Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанная периферическая сенсорная невропатия выбрана из группы, состоящей из следующих: (i) диабетическая невропатия, (ii) постгерпетическая невропатия, (iii) люмбаго, (iv) пояснично-крестцовая боль, (v) операционная боль, (vi) повреждение с размождением тканей, (vii) повреждение спинного мозга, (viii) комплексный региональный болевой синдром, (ix) ощущение фантомной конечности, (x) периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом, (xi) периферическая сенсорная невропатия, связанная с ревматоидным артритом, (xii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным остеоартрозом, (xiii) сильная головная боль, (xiv) фибромиалгия, (xv) периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами, препятствующими росту опухолей, (xvi) периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, (xvii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа, (xviii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом, (xix) периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека, и (xx) периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством.

Предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанная периферическая сенсорная невропатия выбрана из группы, состоящей из следующих: (i) диабетическая невропатия, (ii) постгерпетическая невропатия, (iii) люмбаго, (iv) пояснично-крестцовая боль, (v) операционная боль, (vi) повреждение с размождением тканей, (vii) повреждение спинного мозга, (viii) комплексный региональный

болевой синдром, (ix) ощущение фантомной конечности, (x) периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом, (xi) периферическая сенсорная невропатия, связанная с ревматоидным артритом, (xii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным остеоартрозом, (xiii) сильная головная боль, (xiv) фибромиалгия, (xv) периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами, препятствующими росту опухолей, (xvi) периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, (xvii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа, (xviii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом, (xix) периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека, (xx) периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, и (xxi) периферическая невропатическая боль.

15 Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является диабетическая невропатия. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является постгерпетическая невропатия.

20 Предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является люмбаго. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является пояснично-крестцовая боль. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является операционная боль. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является повреждение с размождением тканей. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической

сенсорной невропатией является повреждение спинного мозга. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является комплексный региональный болевой синдром.

- 5 Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является ощущение фантомной конечности. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической
- 10 сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, связанная с ревматоидным артритом. Более
- 15 предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным остеоартрозом. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная
- 20 невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является сильная головная боль. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является фибромиалгия. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является
- 25 периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами, препятствующими росту опухолей. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является
- 30 периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является

периферическая сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая невропатическая боль.

Предпочтительно, если указанная периферическая сенсорная невропатия выбрана из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, или периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством.

Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где указанное химиотерапевтическое средство обычно и предпочтительно выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где указанное химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где указанное химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: сорафениб, сунитиниб,

афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобаплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где указанное химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: сорафениб, винкристин, паклитаксел или оксалиплатин. Особенно предпочтительно, если указанная периферическая сенсорная невропатия вызвана химиотерапевтическим средством, где указанным химиотерапевтическим средством является сорафениб, паклитаксел, винкристин, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин.

Также предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, где предпочтительно, если указанным противовирусным средством является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, где указанное противовирусное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин или зидовудин. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная залцитабином.

Предпочтительно, если указанная вызванная химиотерапией периферическая сенсорная невропатия вызывает симптомы аллодинии или дисестезии, более предпочтительно аллодинии или дисестезии рук или ног и более предпочтительно аллодинии или дисестезии рук или ног, вызванные сорафенибом, винкристином, паклитакселем или карбоплатином, цисплатином или оксалиплатином.

Еще более предпочтительно, если указанная периферическая сенсорная невропатия связана с болью, парестезиями, дисестезиями или аллодинией.

Также предпочтительно, если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить профилактически, начиная до того, как

противоопухолевое химиотерапевтическое действующее вещество вызвало периферическую сенсорную невропатию и сопутствующие ей симптомы.

Также предпочтительно, если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить периодически. Кроме того, в настоящем изобретении предпочтительно, если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить синхронно с повторяющимися циклами введения противоопухолевого химиотерапевтического действующего вещества.

10 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, внутримышечное, подкожное, местное, чрескожное, назальное, внутривенное, сублингвальное или внутривлагалищное введение. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, обычно и предпочтительно вводят пероральным путем в виде одной дозированной формы 15 один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, наиболее 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 и предпочтительно составляет от 10 до 3000 мг при каждом введении, более 25 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, таблетизирующие 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, этирацетам/леветирацетам, фазорацетам, имурацетам, метилфенилпирацетам, небрацетам, нефирацетам, омберацетам (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 димирацетам или подобные димирацетаму соединения, раскрытые в US 7544705 или в US 8334286, также можно использовать для получения синергетических смесей или композиций, в особенности, если соотношение соединения формулы (II) (или (I)) 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).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения заболевания, повреждения или нарушения, включающему введение субъекту композиции, описанной в пункте 1 формулы изобретения, где заболеванием, повреждением или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, припадок, депрессия или нарушения познавательной способности. В этом способе предпочтительно, если заболеванием, повреждением или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, психоневрологическое нарушение, моторнейронное нарушение или нарушение движений. Более предпочтительно, если заболеванием, повреждением или нарушением является периферическая сенсорная невропатия. Предпочтительно, если периферической сенсорной невропатией является периферическая невропатическая боль. Предпочтительно, если периферическая сенсорная невропатия выбрана из числа следующих: диабетическая невропатия, постгерпетическая невропатия, люмбаго, пояснично-крестцовая боль, операционная боль, повреждение с размождением тканей, повреждение спинного мозга, комплексный региональный болевой синдром, ощущение фантомной конечности, периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с ревматоидным артритом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным

остеоартрозом, сильная головная боль, фибромиалгия, периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами, препятствующими росту опухолей, периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, периферическая сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа, периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека, периферическая невропатическая боль или периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством. В некоторых случаях периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, или периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством. В некоторых случаях периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины, и где предпочтительно, если химиотерапевтическое средство выбрано из числа следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобоплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. В некоторых случаях периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, где противовирусным средством является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых случаях нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы является залцитабин, диданозин, ставудин или зидовудин.

В некоторых случаях способ дополнительно включает введение противоопухолевого лекарственного средства, где противоопухолевое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины. В некоторых случаях противоопухолевое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел,

доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобаплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. В некоторых случаях способ дополнительно включает введение
5 лекарственным средством является нуклеозид или нуклеотид В некоторых случаях противовирусным лекарственным средством является залцитабин, диданозин, ставудин или зидовудин. В некоторых случаях композицию вводят два раза в сутки при дозе, составляющей от 10 до 3000 мг при каждом введении, от 20 до 2000 мг при каждом введении или от 50 до 1000 мг при каждом
10 введении.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу улучшения способности к обучению и памяти, включающий введение субъекту композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, описанной в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления этого способа субъектом является
15 здоровый субъект.

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;
20 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*.
25 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:
30 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 Manneli 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.

5 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
10 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
15 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
20 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:
25 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*
30 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 unifiram 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 рацемических 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов и производных, 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.

25 ПРИМЕР 1: Синтез 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов

(R)-Энантиомеры, (S)-энантиомеры и рацемические смеси 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов получали по методикам, описанным в публикациях Manetti D, et al. 2000; Martini E, et al. 2005; и Scarcocchi S, et al. 2004. Энантиомерный избыток синтезированных (R)- и (S)-производных определяли так, как описано в публикации Manetti D, et al. 30 2000. Энантиомерный избыток (R)- и (S)-энантиомеров 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 (R)) и меньшего или равного 50% ЭИ (избыток (R)), а также для получения других конкретных необходимых композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, можно использовать несколько методик, известных специалисту в данной области техники. Так, например, 5 указанные композиции получали путем смешивания отдельных энантиомеров или путем смешивания отдельных энантиомеров или путем смешивания рацемата 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)она с соответствующими количествами (R)-энантиомера. Кроме того, при 10 использовании в качестве исходного вещества рацемического 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)она часть (S)-энантиомера или его весь можно удалить с помощью препаративной хиральной колоночной хроматографии.

ПРИМЕР 2: Модели индуцированной периферической невропатической боли у крыс 15

Оценка болевых ответов

При максимальном болевом ответе в соответствии с моделью исследования изучали воздействие разовой дозы исследуемых соединений, растворителей и сравнительных соединений. Затем для изучения возможного развития 20 толерантности исследовали влияние повторяющегося введения смесей 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов и производных. Исследовали гипералгезию и аллодинию. Все результаты эффективности анализировали исследователи, не информированные о месте проведения лечения крыс.

25 Результаты выражены, как минимальная доза (вводимая указанным путем), при которой наблюдается статистически значимое отличие от результатов, полученных для крыс, которым наносили повреждение в такое же время, и которым таким же путем вводили растворитель. Для определения значимости различия двух средних значений для гипералгезического поведения с 30 использованием теста давления на лапу, проводимого помощью прибора Рандала и Селито ("гипералгезия"), или теста фон Фрея ("механическая аллодиния"), или теста "холодная пластина" ("холодовая аллодиния") использовали дисперсионный анализ ANOVA, затем для последующего сопоставления

использовали методику Фишера для определения минимального значимого различия. Значения P , составляющие $\leq 0,05$, считались значимыми. Это определение применимо к любым дозам, указанным в настоящем изобретении, означаящим "статистически значимое" ингибирование.

5 Тест давления на лапу (гипералгезия)

Чувствительность лапы к механическому воздействию определяли с помощью прибора Рандала и Селито (Randall and Selitto, 1957), с помощью которого прикладывали усилие, которое увеличивалось с постоянной скоростью (32 г/с). Величину стимула, вызывающего отдергивание лапы, определяли до
10 лечения и через разные промежутки времени после лечения. Результаты представлены, как выраженное в граммах среднее пороговое значение механического воздействия, вызывающее отдергивание лапы. Во избежание возможного повреждения лапы крысы максимальную прикладываемую силу устанавливали равной 240 г. При использовании протокола с введением одной
15 дозы тесты давления на лапу проводили до лечения (до введения дозы) и через равные промежутки времени после лечения.

Тест фон Фрея (механическая аллодиния)

Каждое животное помещали в коробку, снабженную полом из металлической сетки с пластмассовым покрытием, это позволяло животному
20 свободно ходить, но не прыгать. Затем обеспечивали механическое воздействие в середине подошвенной кожи левой задней лапы с использованием электронного прибора фон Фрея (37400 Dynamic Plantar Aesthesiometer, Ugo Basile, Comerio, Varese, Italy). Предельное значение прикладываемой силы устанавливали равным 50 г, при этом промежуток времени между приложением
25 увеличивающейся силы (продолжительность интервала) устанавливали равным 20 с. При использовании протокола с введением одной дозы порог болевой чувствительности определяли до лечения (до введения дозы) и через равные промежутки времени после лечения. При использовании протокола с
повторяющимся лечением значение, полученное до проведения исследования,
30 определяли через 13 ч после введения последней дозы, затем животным вводили новую дозу и проводили исследование в описанные моменты времени. Результаты представлены в граммах и они означают средние пороговые значение механического воздействия \pm СПС (стандартная погрешность среднего).

Тест "холодная пластина" (холодовая аллодиния)

Животных помещали в изготовленную из нержавеющей стали коробку (12 см×20 см×10 см) с холодной пластиной на полу. Температуру холодной пластины поддерживали постоянной и равной $4\pm 1^\circ\text{C}$. Наблюдали связанное с
5 болью поведение (т. е. поднятие и облизывание задней лапы) и регистрировали время (с) первого признака. Предельную продолжительность латентного периода поднятия или облизывания лапы устанавливали равной 60 с (Di Cesare Mannelli et al. *Exp Neurol* 261 :22-33, 2014).

10 ПРИМЕР 2А: Воздействие соединений в модели хронического поражения со стенозом (ХПС)

Для исследования воздействия исследуемых соединений на механическую гипералгезию и сопоставления с воздействием растворителя и выбранных сравнительных соединений использовали модель хронического поражения со стенозом на крысах, общепризнанную модель болезненной невропатии (Wang and Wang, 2003).
15

Невропатию индуцировали в соответствии с методикой, описанной в публикации Bennett and Xie (1998). Вкратце, методика заключалась в следующем: в стерильных условиях крыс анестезировали хлоральгидратом, 400 мг/кг, ВБ (внутрибрюшинное введение), правый общий седалищный нерв в
20 положении середины бедра обнажали путем тупого отделения. В положении, близком к трифуркации, нерв осторожно освобождали от окружающей соединительной ткани и в четырех положениях, находящихся на расстоянии друг от друга, равном примерно 1 мм, слабо перевязывали лигатурой из хромированного кетгута (4-0, Ethicon, Norderstedt, Germany). После остановки
25 кровотечения разрез послойно зашивали. Затем животным давали восстановиться после анестезии и хирургической операции и их помещали в клетки, по 1 животному в клетку, и обеспечивали неограниченный доступ к воде и стандартному лабораторному корму. Эта процедура индуцирует
30 возникновение гипералгезии и аллодинии в ответ на механическое воздействие, которые становятся выраженными через 2-5 дней после нанесения повреждения и максимальная степень тяжести нарушений обеспечивается примерно через 14 дней.

Таблица 1. Воздействие 2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6(2Н)онов на механическую аллодинию после перорального введения крысам с ХПС (хроническое поражение со стенозом)

	Заместитель Z	Хиральность	Минимальная доза (мг/кг, ПО*), при которой происходит статистически значимое ингибирование вызванной ХПС механической аллодинии (P<0,05)		
			Время после введения		
			30 мин	60 мин	90 мин
NT-24336	2-фторфенил	R	1	3	3
NT-24337	3-фторфенил	R	1	1	3

5 *: ПО - пероральное введение

ПРИМЕР 2В: Воздействие соединений в модели вызванного посредством МИА остеоартрита

Модель остеоартрита коленного сустава

Проводили одну внутрисуставную инъекцию монойодацетата натрия (МИА) в коленные суставы крыс по методике, описанной в публикации
10 Fernihough J *et al.*, 2004. Монойодацетат натрия (МИА) ингибирует метаболизм хондроцитов, что приводит к разрушению хряща, выражающегося в виде
подобных остеоартриту фокальных поражений в хряще, связанных с
утолщением субхондральной кости через 14 дней после введения (Guingamp *et*
15 *al.*, 1997). Поэтому с помощью этой модели можно легко и быстро
воспроизвести подобные остеоартриту поражения и функциональные нарушения
у крыс, подобные тем, которые наблюдаются при заболевании человека (Guzman
et al., 2003). Через 7 после инъекции воспаление ослабевает и остаточная боль
20 считается невропатической по своей природе. Вкратце, методика заключалась в
следующем: крыс подвергали глубокой анестезии диэтиловым эфиром. После
исчезновения рефлекса отдергивания лапы при ущемлении в полость сустава
между верхней суставной поверхностью большеберцовой кости и бедренным
сочленением вводили иглу № 27. После введения иглы 2 мг МИА разводили в 25
25 мл 1% раствора КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза в воде, Sigma-Aldrich, Italy) и
путем инъекции вводили в один коленный сустав и крысам в течение 14 дней
давали восстановиться и затем проводили исследование боли.

Таблица 2. Воздействие 2-(замещенный сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-6(2Н)онов на механическую гипералгезию после внутривенного введения (ВВ) крысам, которым вводили МИА

	Заместитель Z	Хиральность	Минимальная доза (мг/кг, ВВ), при которой происходит статистически значимое ингибирование вызванной посредством МИА механической гипералгезии (P<0,05)		
			Время после введения		
			15 мин	30 мин	45 мин
NT-24336	2-фторфенил	R	3	3	3
NT-24337	3-фторфенил	R	3	3	3

ПРИМЕР 2С. Диабетическая периферическая невропатия

Мышам (≈ 30 г) путем внутривенной инъекции в хвост вводили 200 мг/кг стрептозотоцина (Wako Pure Chemicals, Richmond, VA), приготовленного в физиологическом растворе, значение рН которого устанавливали равным 4,5 с помощью 0,1 н. цитратного буфера. Не страдающим диабетом контрольным мышам такого же возраста путем инъекции вводили только растворитель. Растворы стрептозотоцина являлись свежеприготовленными вследствие ограниченной стабильности соединения. Животных содержали в группах, по 4 животных в клетке, обеспечивая специальный корм и воду. Подстилку в клетке 5 10 15 20

меняли каждый день. Проводили ряд предварительных контрольных экспериментов для спектрофотометрического определения концентрации глюкозы в сыворотке в день 7, 14 и 21 после введения стрептозотоцина и было установлено, что в течение всех периодов концентрация соответствует концентрации при диабете (более 300 мг/дл). Концентрацию глюкозы в сыворотке определяли по методике с использованием глюкозооксидазы с использованием образцов крови, отобранных путем прокалывания хвостовой вены. Обнаружено, что у животных развивается и термическая, и механическая гипералгезия через 1, 2 и 3 недели после введения стрептозотоцина. В исследовании использовали животных через 7 дней после введения стрептозотоцина.

ВЦБ (внутрицеребровентрикулярные) инъекции выполняли в левый боковой желудочек головного мозга мыши. Инъекции выполняли с помощью микролитрового шприца Гамильтона, снабженного иглой № 26, по методике, описанной в публикации Haley and McCormick (1957). Положение инъекции: на 25 2 мм назад и на 2 мм вбок от брегмы, глубина: 3 мм от поверхности черепа. Объем инъекции был равен 5 мкл.

Таблица 3. Воздействие двух 2-замещенных сульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2Н)онов после перорального введения мышам, которым вводили стрептозотоцин

	Заместитель Z	Хиральность	Минимальная доза (мг/кг, ПО), при которой происходит статистически значимое ингибирование вызванной стрептозотоцином диабетоподобной тепловой гипералгезии (P<0,05)			
			Время после введения			
			30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
NT-24336	2-фторфенил	R	30	30	30	30
NT-24337	3-фторфенил	R	10	10	10	НИ*
Дулоксетин			30	30	30	30

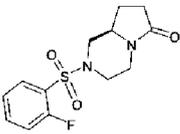
*: НИ - не исследовали

5

ПРИМЕР 3А. Вызванная химиотерапией периферическая сенсорная невропатия - модель с использованием оксалиплатина

Периферическую сенсорную невропатию индуцировали у взрослых крыс путем ВВ введения оксалиплатина (Тогрис) при дозе, равной 2,4 мг/кг, в физиологическом растворе, один раз в сутки в течение 5 последовательных дней каждую неделю в течение 3 недель (суммарная доза: 36 мг/кг) в соответствии с публикацией Cavaletti *et al.*, 2001. Начиная с дня 21 после первого введения оксалиплатина исследовали влияние повторяющегося введения рацемического унифирама или предпочтительной композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-унифирама, равным 10 15 50%, соответствующим соотношению энантиомеров (R):(S), равному 3:1, на вызванную оксалиплатином механическую гипералгезию.

Таблица 4. Воздействие NT-24336 после перорального введения крысам, которым вводили оксалиплатин

	Хиральность	Минимальная доза (мг/кг, ПО), при которой происходит статистически значимое ингибирование вызванной оксалиплатином гипералгезии (P<0,05)			
		Время после введения			
		30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
NT-24336	R	1	1	1	>10

20

состава 1:1 обладала небольшой эффективностью, тогда как S-энантиомер и смесь R- и S-энантиомеров состава 1:3 являлись практически неактивными (см. фиг. 1). При исследовании механической гипералгезии (тест давления на лапу, Рандал и Селито) обнаружен такой же порядок изменения активности (см. фиг. 2).

5 На фиг. 1 представлено воздействие R- и S-энантиомеров 2-(2-фторбунзолсульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-она и разных энантиомерных смесей на вызванную паклитакселом механическую аллодинию. Паклитаксел (2 мг/кг, ВВ) вводили в дни 1, 3, 5 и 8. Исследуемые соединения растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно при дозе,
10 равной 1 мг/кг, самцам взрослых крыс Sprague-Dawley (Charles River, Italy, масса тела: 220-250 г). Результаты получали через 0-75 мин после инъекции и их выражали, как средние для значений, полученных для 6 животных, \pm СПС. *P<0,05 и **P<0,01 по сравнению с крысами, которым вводили растворитель + паклитаксел; °P<0,05 и °°P<0,01 по сравнению с группой животных, которым
15 вводили NT24336 (R).

На фиг. 2 представлено воздействие R- и S-энантиомеров 2-(2-фторбунзолсульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-она и разных энантиомерных смесей на вызванную паклитакселом механическую гипералгезию. Паклитаксел (2 мг/кг, ВВ) вводили в дни 1, 3, 5 и 8. Исследуемые
20 соединения растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно при дозе, равной 1 мг/кг, самцам взрослых крыс Sprague-Dawley (Charles River, Italy, масса тела: 220-250 г). Результаты получали через 0-75 мин после инъекции и их выражали, как средние для значений, полученных для 6 животных, \pm СПС. *P<0,05 и **P<0,01 по сравнению с крысами, которым вводили растворитель.

25 ПРИМЕР 4: Антиамнестическая активность *in vivo* в модели пассивного избегания на мышах

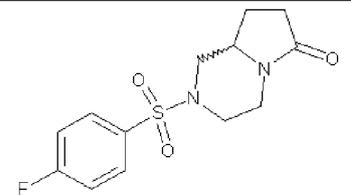
Рацемические смеси, а также R- и S-энантиомеры исследовали с помощью теста пассивного избегания на мышах при дозах, равных 3, 10 и 30 мг/кг, через 30 мин после перорального введения.

30 Методики. Тест проводили по методике перехода, описанной в публикации Jarvik ME ad Kopp R, *Psychol Rep*, 21:221-224, 1967. Аппарат состоял из изготовленной из акрилового полимера коробки, содержащей два отсека, причем освещенный отсек был отделен от затемненного отсека с помощью подъемной

двери. Как только мыши попадали в затемненный отсек, им наносили удары электрическим током (0,3 мА, 1 с). Тестирование проводили в течение 2 последовательных дней. Мышей помещали в освещенный отсек содержащей два отсека коробки: латентный период перехода в затемненный отсек определяли в день 1 во время периода выработки рефлекса и через 24 ч в день 2 во время периода тестирования запоминания. Мыши, которым наносили удары электрическим током при попадании в затемненный отсек во время периода выработки рефлекса, помнили это во время тестирования на следующий день, если их память не была нарушена лекарственным средством, обладающим амнестическим воздействием. Во время периода выработки рефлекса мышей, которые не переходили в затемненный отсек после латентного периода, составляющего 60 с, не использовали в дальнейшем эксперименте; примерно 20-30% мышей исключали из каждой группы. Все исследуемые лекарственные средства вводили перорально за 30 мин до начала периода выработки рефлекса; для нарушения памяти мышам путем инъекции вводили лекарственное средство, обладающее амнестическим воздействием, скополамин (1,5 мг/кг, ВБ), сразу после завершения периода выработки рефлекса.

Мышам, которые получали растворитель, сразу после периода выработки рефлекса путем ВБ инъекции вводили физиологический раствор, который использовали в качестве контроля для инъекций скополамина. Через 24 ч тестирование повторяли (тестирование запоминания); в день 2 лекарственное средство не вводили. Максимальный латентный период перехода, допустимый при тестировании запоминания, составлял 180 с. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Антиамнестическое воздействие 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)онов после подкожного введения мышам, которым вводили скополамин*

	Хиральность	Минимальная доза (мкг/кг, ПК), при которой происходит статистически значимое обращение вызванной скополамином амнезии (P<0,01)	Степень обращения амнезии, %
NT-24617	рацемический	1	100
NT-24266	R	1	75
NT-24234	S	3	78

*: результаты, приведенные в публикации: Martini, E. et al., (2005). *Medicinal Chemistry*. 1 (5): 473–480

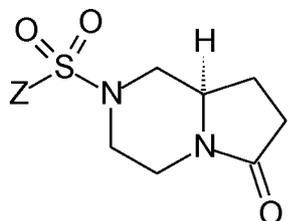
** : ПК - подкожное введение

5 Использование энантимеров 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-
а]пиразин-6(2H)онов при заявленных соотношениях R:S обеспечивает более
эффективное ингибирование высвобождения глутамата из синапсом спинного
мозга крыс, более эффективное лечение периферической невропатической боли,
более эффективное антиамнестическое воздействие и более эффективное
антидепрессивное воздействие, которые являются более существенными, чем в
10 случае использования рацемата 2-фенилсульфонилгексагидропирроло[1,2-
а]пиразин-6(2H)онов.

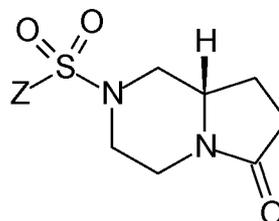
 Все патенты, публикации и рефераты, процитированные выше, во всей их
полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Разные варианты
осуществления настоящего изобретения описаны для реализации разных задач
15 настоящего изобретения. Следует понимать, что эти варианты осуществления
предназначены только для иллюстрации принципов настоящего изобретения.
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
20 формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(I)



(II)

5

в которых Z выбран из числа следующих:

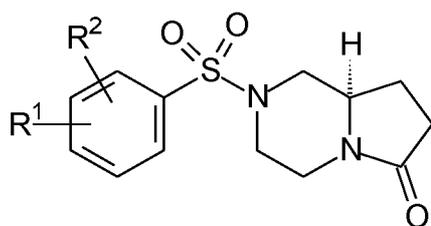
обладающая линейной цепью, разветвленная или циклическая C₁-C₄-алкильная группа, которая необязательно замещена одним или большим количеством F, или

10 фенильная группа, которая замещена с помощью R¹ и R², где R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор, цианогруппа, трифторметил и метил; и R² независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор и метил;

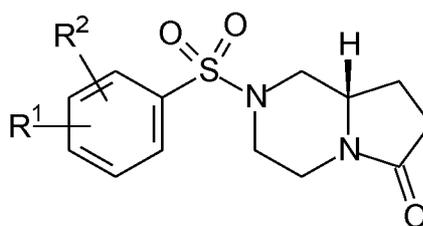
и R¹ и R² независимо находятся в любых двух положениях фенильного кольца;

15 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%.

2. Композиция по п. 1, в которой соединением формулы (I) является соединение формулы (Ia) и соединением формулы (II) является соединение формулы (IIa),



(Ia)



(IIa)

20

в которых R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор, цианогруппа, трифторметил и метил; и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор, хлор и метил;

и R^1 и R^2 независимо находятся в любых двух положениях фенильного кольца;

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

3. Композиция по п. 1 или 2, в которой энантиомерный избыток (ЭИ) указанного соединения формулы (Ia) больше или равен 30% и меньше или равен 50%, предпочтительно больше или равен 35% и меньше или равен 50%.

4. Композиция по любому из п.п. 1-3, в которой соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы и 15 соединение формулы (II) и/или его фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы упакованы отдельно.

5. Композиция по п. 1, где композиция представляет собой нерацемическую смесь 2-([2-фторфенил]сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)она и 20 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 50%.

25 6. Композиция по п. 1, где композиция представляет собой нерацемическую смесь 2-([4-фторфенил]сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)она 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 30 равном 20% и меньшем или равном 50%.

7. Композиция по п. 1, где композиция представляет собой нерацемическую смесь 2-([3-фторфенил]сульфонил)гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)она 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 50%.

5

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

10 9. 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 50%.

15 10. Композиция по любому из п.п. 1-7 или фармацевтическая композиция по п. 8, или набор компонентов по п. 9 для применения в качестве лекарственного средства.

20 11. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор по п. 10 для применения для лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, где заболевание, повреждение или нарушение выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, припадок, депрессия или нарушения познавательной способности.

25 12. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор по п. 10 для применения для лечения и/или предупреждения заболевания, повреждения или нарушения, где заболевание, повреждение или нарушение выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, психоневрологическое нарушение, моторнейронное нарушение или нарушение движений.

30

13. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по п. 11 или 12, где заболеванием, повреждением или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где предпочтительно

периферической сенсорной невропатией является периферическая невропатическая боль.

5 14. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по п. 11 или 12, где заболеванием, повреждением или нарушением является депрессия или ангедония, где предпочтительно депрессия или ангедония не поддавалась предшествующему лечению известными антидепрессивными лекарственными средствами.

10 15. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по п. 11 или 13, где периферической сенсорной невропатией является диабетическая невропатия, постгерпетическая невропатия, люмбаго, пояснично-крестцовая боль, операционная боль, повреждение с размождением тканей, повреждение спинного мозга, комплексный региональный болевой
15 синдром, ощущение фантомной конечности, периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с ревматоидным артритом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным остеоартрозом, сильная головная боль, фибромиалгия, периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами,
20 препятствующими росту опухолей, периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, периферическая сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа, периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека,
25 периферическая невропатическая боль или периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством.

30 16. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 11-14, где периферическая сенсорная невропатия выбрана из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, или периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством.

17. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 11-15, где периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины, и где предпочтительно химиотерапевтическое средство выбрано из числа следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобаплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин.

18. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 11-17, где периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, где противовирусным средством является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы и где предпочтительно противовирусное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин и зидовудин.

19. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 11-18, где композицию или фармацевтическую композицию применяют вместе по меньшей мере с одним противоопухолевым лекарственным средством, где предпочтительно противоопухолевое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины; и где более предпочтительно противоопухолевое лекарственное средство выбрано из числа следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобаплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин.

20. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 11-19, где композицию или фармацевтическую композицию применяют вместе по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством, где предпочтительно противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: нуклеозид или нуклеотид, и где более предпочтительно противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин и зидовудин.

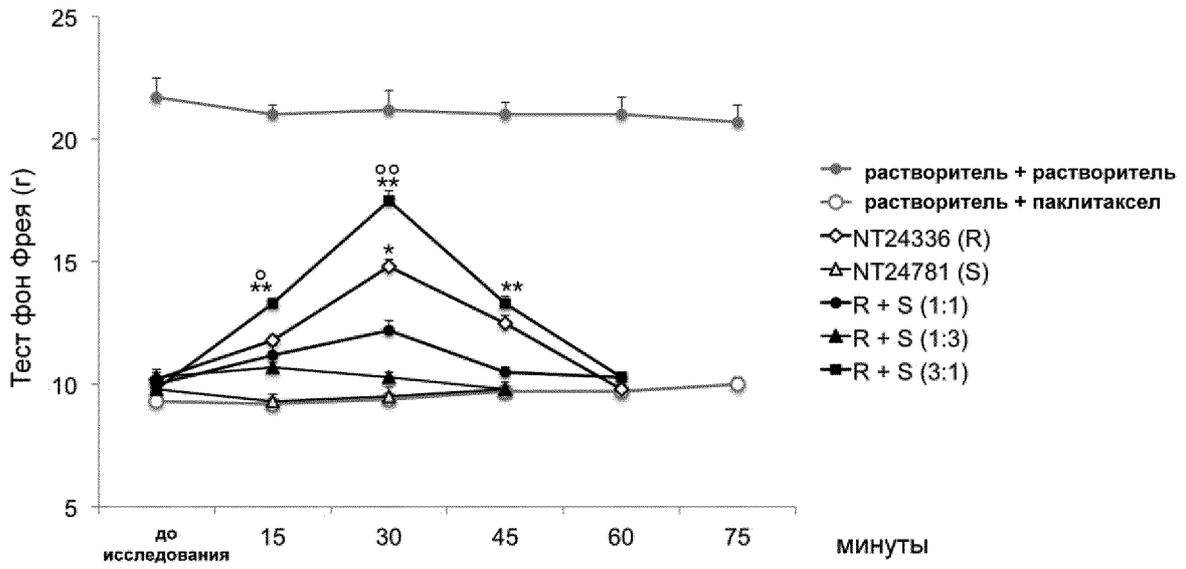
21. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 11-20, где композицию или фармацевтическую композицию следует вводить перорально два раза в сутки при дозе, составляющей от 10 до 3000 мг при каждом введении, более предпочтительно от 20 до 2000 мг при каждом введении, еще более предпочтительно от 50 до 1000 мг при каждом введении.

22. Композиция по любому из п.п. 1-7 или фармацевтическая композиция по п. 8, или набор компонентов по п. 9 для применения в способе улучшения способности к обучению и памяти.

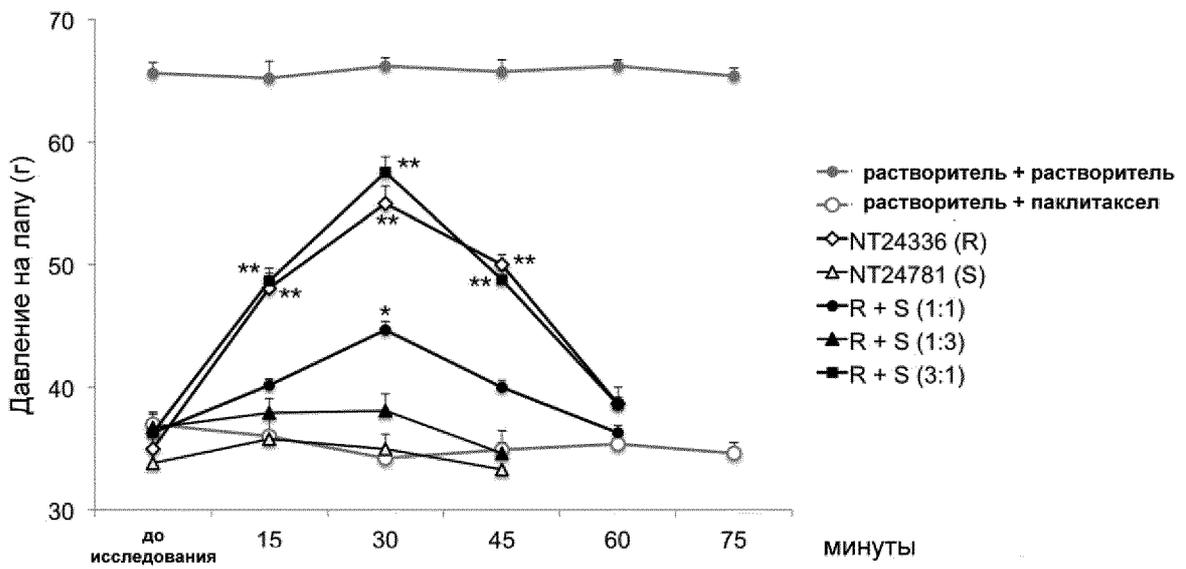
23. Способ получения композиции по любому из п.п. 1-7 или фармацевтической композиции по п. 8, включающий объединение соединения формулы (I) и соединения формулы (II), или соединения формулы (I) и рацемата соединения формулы (I) и (II).

24. 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. 1-7 или фармацевтической композиции по п. 8, или набора по п. 9.

25. Нетерапевтическое применение композиции по любому из п.п. 1-7 для улучшения способности к обучению и памяти у здоровых субъектов.



Фиг. 1



Фиг. 2