

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2019/226082 A1

(43) Дата международной публикации
28 ноября 2019 (28.11.2019)

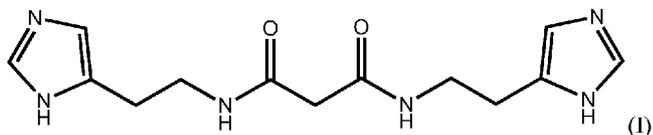
- (51) Международная патентная классификация :
C07D 403/12 (2006.01) А 61P 11/00 (2006.01)
А 61K 31/41 78 (2006.01) А 61P 37/00 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки : РСТ/RU20 19/050066
- (22) Дата международной подачи :
22 мая 2019 (22.05.2019)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :
20181 19193 24 мая 2018 (24.05.2018) RU
- (71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ
АЛЛЕРДЖИ " (PIARMENTERPRISES ALLERGY
LLC) [RU/RU]; территория Сколково Инновационного
центра , Большой бульвар , д. 42, стр . 1, этаж 2, часть пом .
771 Москва , 121205, Moscow (RU).
- (72) Изобретатель : НЕБОЛЬСИН , Владимир Евгеньевич
(NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich); ул. Голи-
цынская , 457 Московская область , Истринский рай-
он, Павло -Слободское с/пос., дер. Борзые , 143581,
Moskovskaya Oblast, Istrinsky Raion, Pavlo-Slobodskoe S/
Pos., Der. Borzye (RU).
- (74) Агент : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЮРИДИЧЕСКАЯ ФИРМА
ГОРОДИССКИЙ И ПАРТНЕРЫ " (LAW FIRM

"GORODISSKY & PARTNERS" LTD.); ул. Б. Спас-
ская , 25, стр . 3 Москва , 129090, Moscow (RU).

- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: USE OF A BISAMIDE DERIVATIVE OF MALONIC ACID FOR TREATING ALLERGIC DISEASES AND OTHER DISEASES IN HUMANS AND ANIMALS

(54) Название изобретения : ПРИМЕНЕНИЕ БИСАМИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ



(57) Abstract: The invention relates to therapy of diseases associated with the activity of histamine receptors, in particular therapy of allergic diseases, preferably therapy of perennial and persistent allergic rhinitis, pruritus, and also a series of other diseases associated with the activity of histamine receptors of type three and/or four, by means of the use of the compound NN'-bis(2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl)malonamide (I). Said compound, and also the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, are antagonists of histamine receptors of type three and/or four. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of compound I.

(57) Реферат : Изобретение касается терапии заболеваний , связанных с активностью гистаминовых рецепторов , в частности для терапии аллергических заболеваний , предпочтительно терапии круглогодичного и персистирующего аллергического ринита , зуда , а также ряда других заболеваний , связанных с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа посредством применения соединения NN'- бис-(2-(1H-имид азол-5 -ил)этил)малонамида (I) Данное соединение , а также его фармацевтически приемлемые соли , гидраты , сольваты , являются антагонистом гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа . Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям , содержащим терапевтически эффективное количество соединения I.

WO 2019/226082 A1

Опубликована :

- с учётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))
- в черно-белом варианте ; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из *PATENTSCOPE*.

ПРИМЕНЕНИЕ БИСАМИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И
ЖИВОТНЫХ

Область техники

5 Данное изобретение относится к химии органических соединений, фармакологии и медицине и касается терапии заболеваний, связанных с избыточной активацией гистаминовых рецепторов, в частности для терапии зуда и аллергических заболеваний, предпочтительно терапии круглогодичного и персистирующего аллергического ринита посредством применения соединения, обладающего эффективностью в подавлении
10 активности гистаминовых рецепторов третьего H3 и четвертого H4 типа, вовлеченных, в частности, в процессы вазодилатации, развития отека и воспаления в назальной полости и возникновения болевой симптоматики.

Уровень техники

15 Рецепторы гистамина представляют собой класс рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), которые связывают гистамин в качестве основного эндогенного лиганда. Рецепторы гистамина вовлечены в целый ряд физиологических процессов связанных с развитием различных паталогических состояний. В частности, антагонисты H1 и H2 гистаминовых рецепторов широко используются при лечении аллергии и желудочно-кишечных расстройств (Br J Pharmacol. 2009 May ;157(1):24-33).

20 Рецепторы гистамина третьего типа были впервые обнаружены в 1983 году в головном мозге человека и ряда лабораторных животных (Nature 1983; 302(5911):832-837). Гистаминовые рецепторы третьего типа экспрессируются в областях мозга, которые имеют решающее значение для познания (кора головного мозга и гиппокамп) и регуляции циркадных ритмов (гипоталамус) (Expert Opin Investig Drugs 2004;
25 13(10): 1237-1248). Гистамин является высокоактивным агонистом H3-рецептора. Активация H3-рецепторов головного мозга под действием H3-агонистов регулирует высвобождение и синтез гистамина и ряда других нейротрансмиттеров, которые играют роль в регуляции внимания, импульсивности и потребления пищи. Поэтому антагонисты H3-рецептора в настоящее время изучаются в нескольких терапевтических
30 областях, включая когнитивные расстройства и нарушения сна (Expert Opin Investig Drugs 2007; 16(7):967-985). Таким образом H3-рецепторы центральной нервной системы является привлекательной лекарственной мишенью как для научных исследований, так и для фармацевтической промышленности (Biochem Pharmacol 2007; 73(8): 1084-1096, Biochem Pharmacol 2006; 71(8): 1103-1113). Необходимо однако отметить, что

воздействие на H3-рецепторы головного мозга может привести к ряду нежелательных побочных эффектов, таких как развитие депрессии, нарушения сна и т.д.

Позднее было обнаружено, что рецепторы гистамина третьего типа также экспрессируются в периферических тканях и локализуются на эпителии и нервах слизистой оболочки носа человека (Mol Pharmacol 1999; 55(6):1101-1107). Это открытие позволило рассматривать периферические рецепторы гистамина третьего типа как перспективную мишень для терапии некоторых аллергических состояний и, в частности, аллергического ринита. Аллергическая реакция в назальной полости инициирует дегрануляцию тучных клеток и выделение гистамина, который в свою очередь воздействует на постсинаптические рецепторы H1, вызывая экстравазацию H1-мезонами, вазодилатацию и секрецию слизи. Кроме того, гистамин вызывает вазодилатацию путем активации пресинаптических рецепторов H3, расположенных на постганглионарных симпатических нейронах, что приводит к уменьшению высвобождения норадреналина, увеличению проницаемости сосудов, развитию отека и болевой симптоматики. Помимо этого, активация H3-рецепторов, расположенных на ноцицептивных сенсорных нервах индуцирует высвобождение вещества P, что в свою очередь вызывает ринорею и заложенность носа (Am Rev Respir Dis 1991; 144:630-5; J Pharmacol Sci 2008; 108:206-11).

В то время как экспрессия рецепторов гистамина третьего типа в периферических тканях ограничена эпителием и нервными окончаниями слизистой оболочки носа, рецепторы гистамина четвертого типа широко экспрессированы на поверхности клеток иммунной системы (Br J Pharmacol. 2009 May;157(1):24-33.). Активация гистаминовых рецепторов четвертого типа модулирует миграцию эозинофилов (Br J Pharmacol. 2004 May;142(1):161-71; Cytometry A. 2008;73:299-304) и селективное привлечение тучных клеток (J Invest Dermatol. 2004 Jul; 123(1): 116-23; J Pharmacol Exp Ther. 2004;309:404-413), что приводит к усилению опосредованного гистамином иммунного ответа и в конечном итоге к хроническому воспалению.

В различных моделях на животных, а также в исследованиях на здоровых добровольцах, было показано, что одновременная блокада периферических H3- и H4-рецепторов может иметь положительный эффект для терапии аллергического ринита, а также других воспалительных заболеваний. Было показано, что интраназальное введение антагониста гистаминового рецептора четвертого типа вызывало значительное снижение назальной симптоматики заболевания и снижение уровня интерлейкина 4 (Int

Immunopharmacol. 2009 Jun;9(6):734-8). Аналогичное интраназальное введение R-альфа-метилгистамина , агониста H3-рецептора , вызывает назальную блокаду у людей , которая снижается при местном применении антагониста H3 рецептора тиоперидамида (Br J Pharmacol. 2005 Mar ; 144(6):867-74). В in vitro исследованиях образцов ткани , взятых у свиней и людей , было показано , что R-альфа-метилгистамин вызывает вазодилатацию , уменьшая высвобождение вазоконстриктора норадреналина из носовых симпатических нервных окончаний (Eur J Pharmacol 2004; 484:83-9; Eur J Pharmacol 2002; 452:339-45). Важно отметить , что помимо подавления назальной симптоматики аллергического ринита , периферические антагонисты гистаминовых рецепторов четвертого типа могут эффективно подавлять гистамин -индуцированный зуд (J Pharmacol Exp Ther. 2014 Jul;350(1):181-7.)

Несколько антагонистов гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа (H3-рецепторов и H4-рецепторов) были изучены в ходе клинических исследований для терапии аллергического ринита . Все три H3-антагониста показали эффективность в клинических исследованиях второй фазы для контроля симптоматики аллергического ринита . Однако , поскольку все три препарата обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать H3-рецепторы центральной нервной системы , все данные в отношении лекарственных кандидатов в большей или меньшей степени ассоциированы с развитием побочных эффектов . Кроме того , селективный антагонист H4 рецептора JNJ-7777 120 был эффективен в модели аллергического ринита на животных .

На сегодняшний день Тиоперамид является единственным двойным антагонистом H3- и H4-рецепторов , испытанный в ходе клинических исследований . Показано , что он проникает через гематоэнцефалический барьер и приводит к развитию побочных эффектов со стороны ЦНС . Таким образом , известные антагонисты H3-рецептора или не обладают заданной селективностью относительно H3- и H4-рецепторов , или проникают через гематоэнцефалический барьер и не подходят для клинической разработки лекарственных средств для терапии аллергического ринита .

Таким образом , на сегодняшний день не известно ни одного препарата , действующего как антагонист гистаминового рецептора третьего и четвертого типа , который бы применяли в терапии аллергических заболеваний человека . Поэтому сохраняется потребность в создании и внедрении в клинику новых эффективных лекарственных средств на основе антагонистов гистаминового рецептора третьего типа .

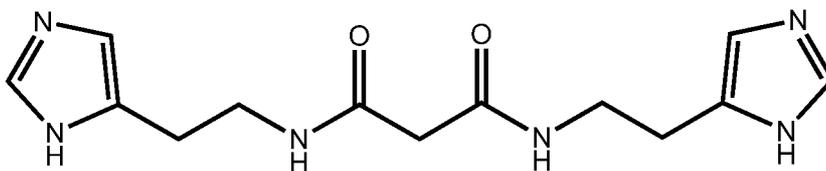
Данное изобретение касается применения химического соединения, обладающего эффективностью в подавлении активности гистаминовых рецепторов, в терапии аллергических заболеваний (таких как круглогодичный и персистирующий аллергический ринит), а также других заболеваний, связанных с избыточной стимуляцией гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства, являющегося антагонистом гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, и эффективного для терапии зуда и аллергических заболеваний, предпочтительно для терапии круглогодичного и персистирующего аллергического ринита, а также других заболеваний, связанных с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа.

Техническим результатом данного изобретения является разработка и получение эффективного антагониста гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, характеризующегося высокой активностью и фармакокинетическими характеристиками, позволяющими использовать данное соединение, в частности, при пероральном и интраназальном применении для терапии зуда и аллергических заболеваний, таких как круглогодичный и персистирующий аллергический ринит.

Указанный технический результат достигается путем предоставления антагониста гистаминовых рецепторов третьего H₃ и четвертого H₄ типа, представляющего собой соединение: A(A'-бис(2-(1H-имидазол-5-ил)этил)малонамид (или N,N'-бис[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]пропандиамид, Соединение I)



или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват.

Объектом настоящего изобретения является применение антагониста, описанного выше, для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, включая зуд и аллергические расстройства, в частности круглогодичный или персистирующий аллергический ринит, а также зуд.

Указанный технический результат достигается также посредством применения соединения N,N'-бис(2-(1H-имидазол-5-ил)этил)малонамида или его фармацевтически

приемлемой соли, гидрата, сольвата для получения фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, содержащая терапевтически эффективное количество антагониста, описанного выше, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. При этом расстройство, связанное с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, включает аллергическое расстройство, в частности круглогодичный или персистирующий аллергический ринит.

При этом фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или несколько других терапевтических агентов, где другой дополнительный терапевтический агент включает выбранные из антигистаминного средства, кромогликата натрия, глюкокортикоида для интраназального введения, ипратропиум бромида, сосудосуживающего средства, антибиотика, нестероидного противовоспалительного средства или обезболивающего средства.

Указанный технический результат достигается также посредством применения соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с избыточной стимуляцией гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа.

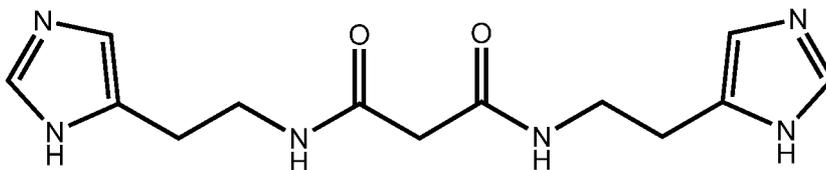
Кроме того, изобретение предусматривает фармацевтические композиции для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, и отличающиеся тем, что они содержат эффективное количество соединения по изобретению и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения изобретения вспомогательное вещество представляет собой фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

Изобретение также включает способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с избыточной активацией гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа в организме, включающий введение в указанный организм соединения I по изобретению. Такое расстройство, связанное с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, представляет собой зуд или аллергическое заболевание, в особенности заболевание легких и дыхательных путей. В некоторых неограничивающих вариантах воплощения изобретения заболевание представляет круглогодичный и/или персистирующий аллергический ринит. В частных

случаях воплощения изобретения организм представляет собой организм человека или животного .

Также , изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения расстройства , связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа , у субъекта , нуждающегося в таком лечении , включающему введение 5 терапевтически эффективного количества Соединения I указанному субъекту .

Также изобретение относится к антагонисту гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа , представляющему собой соединение 1:



10 или его фармацевтически приемлемую соль , гидрат или сольват .

Также изобретение относится к применению гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа , представляющему собой соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль , гидрат или сольват . по изобретению для предупреждения и/или 15 лечения расстройства , связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа , включая зуд , аллергические расстройства , в частности круглогодичный или персистирующий аллергический ринит .

Также , изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения круглогодичного и/или персистирующего аллергического ринита у субъекта , нуждающегося в таком лечении , включающий введение терапевтически эффективного 20 количества Соединения I указанному субъекту .

Изобретение относится также к применению Соединения I для получения лекарственного средства .

Также , настоящее изобретение относится к комбинации , содержащей Соединение I в сочетании с одним или несколькими другими дополнительными 25 терапевтическими агентами .

Также изобретение относится к способу снижения избыточной активации гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа , включающий введение эффективного количества соединения 1, одного или в сочетании с фармацевтически приемлемыми наполнителями .

30 Также изобретение относится к способу лечения млекопитающего , включая человека , для лечения расстройства , которое можно лечить антагонистами одного или

обоих гистаминовых рецепторов третьего типа H3 и четвертого типа H4, включая одновременное, раздельное или последовательное введение млекопитающему эффективного количества соединения 1, одного или в сочетании с фармацевтически приемлемыми наполнителями.

5 Соединение *N,N'*-бис(2-(1H-имидазол-5-ил)этил)малонамид известно и описано в заявке на изобретение RU 2013/1 16822.

Подробное раскрытие изобретения

10 Получение Соединения **I** описано в заявке на изобретение RU 2013/1 16822. В указанной патентной заявке описаны производные бисамидов дикарбоновых кислот, обладающие способностью к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов, а также их применение в качестве средства для профилактики и/или лечения вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, онкологических, нейродегенеративных, сердечнососудистых, воспалительных заболеваний, диабета, геронтологических заболеваний, заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, а также

15 алкоголизма, алкогольного цирроза печени, анемии, поздней порфирии, отравлений солями переходных металлов.

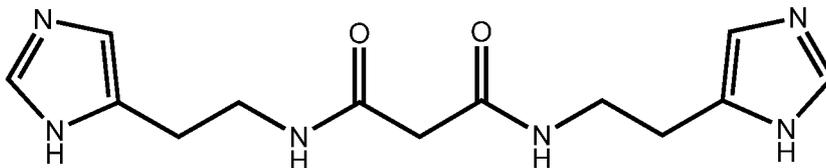
Автором настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что Соединение **I** является антагонистом гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа. Применение Соединения **I** перспективно для терапии зуда и аллергических

20 заболеваний, в частности для терапии круглогодичного и персистирующего аллергического ринита.

Таким образом, Соединение **I** может применяться для терапии зуда и аллергических заболеваний, таких, как круглогодичный и персистирующий аллергический ринит.

25 Термины и определения

Термин «Соединение **I**» относится к *N,N'*-бис(2-(1H-имидазол-5-ил)этил)малонамиду (*N,N'*-бис[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]пропандиамиду), также представленному структурной формулой:



30 Термин «С», когда он используется со ссылкой на температуру, означает стоградусную шкалу или температурную шкалу Цельсия.

Термин «IC₅₀» означает концентрацию тестируемого соединения , при которой достигается полумаксимальное ингибирование фермента .

Термин «фармацевтически приемлемые соли » или «соли » включает соли активных соединений , которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот . Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей могут служить соли , образованные неорганическими кислотами , такими как соляная , бромоводородная , фосфорная , серная и хлорная кислоты , или органическими кислотами , такими как уксусная , щавелевая , малеиновая , винная , янтарная , лимонная или малоновая кислоты , или полученные другими методами , используемыми в данной области , например , с помощью ионного обмена . К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат , альгинат , аскорбат , аспартат , бензолсульфонат , бензоат , бисульфат , борат , бутират , камфорат , камфорсульфонат , цитрат , циклопентанпропионат , диглюконат , додецилсульфат , этансульфонат , формиат , фумарат , глюкогептонат , глицерофосфат , глюконат , гемисульфат , гептанат , гексанат , гидройодид , 2-гидрокси -этансульфонат , лактобионат , лактат , лаурат , лаурил сульфат , малат , малеат , малонат , метансульфонат (мезилат) , 2-нафталинсульфонат , никотинат , нитрат , олеат , оксалат , пальмитат , памоат , пектинат , персульфат , 3-фенил пропионат , фосфат , пикрат , пивалат , пропионат , полуфумарат , стеарат , сукцинат , сульфат , тартрат , тиоцианат , п-толуолсульфонат (тозилат) , ундеканат , валериат и подобные .

Термин «сольват » используется для описания молекулярного комплекса , содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя , например , этанола . Термин «гидрат » используется , когда указанным растворителем является вода .

Термин «вспомогательное вещество » означает любое фармацевтически приемлемое вещество неорганического или органического происхождения , входящее в состав лекарственного средства или используемое в процессе производства , изготовления лекарственного средства для придания ему необходимых физико - химических свойств .

Термины «лечение » , «терапия » охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих , предпочтительно у человека , и включают : а) снижение , б) блокирование (приостановку) течения заболевания , в) облегчение тяжести заболевания , т.е. индукцию регрессии заболевания , г) реверсирование заболевания или состояния , к

которому данный термин применяется , или одного или более симптомов данного заболевания или состояния .

Термин «профилактика », «предотвращение » охватывает устранение факторов риска , а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих , предпочтительно у человека , направленное на уменьшение вероятности возникновения клинических стадий заболевания . Пациенты для профилактической терапии отбираются на основе факторов , которые , на основании известных данных , влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением . К профилактической терапии относится , а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика . Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение у пациентов , клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила . Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния заболевания .

Соединение I перспективно для лечения заболеваний , связанных активностью и в частности с избыточной стимуляцией гистаминового рецептора третьего типа и/или четвертного типа , в частности для терапии аллергических заболеваний , имеющих как системный , так и локальный характер , в том числе , связанных с различными заболеваниями или обусловленных длительным приемом некоторых лекарственных препаратов .

Способ терапевтического применения соединений

Предмет данного изобретения также включает введение субъекту , нуждающемуся в соответствующем лечении , терапевтически эффективного количества соединения по изобретению . Под терапевтически эффективным количеством подразумевается такое количество соединения , вводимого или доставляемого пациенту , при котором у пациента с наибольшей вероятностью проявится желаемая реакция на лечение (профилактику) . Точное требуемое количество может меняться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста , массы тела и общего состояния пациента , тяжести заболевания , методики введения препарата , выбранной схемы комбинированного лечения с другими препаратами и т.п.

Соединение I или фармацевтическая композиция , содержащая соединение I, могут быть введены в организм пациента в любом приемлемом количестве (предпочтительно , суточная доза действующего вещества составляет до 0,5 г на

пациента в сутки , наиболее предпочтительно , суточная доза составляет 5-50 мг/сутки) и любым путем введения (предпочтительно , пероральный путь введения), эффективным для лечения или профилактики заболевания .

После смешения лекарственного препарата с конкретным подходящим фармацевтически приемлемым носителем в желаемой дозировке , композиции , составляющие суть изобретения , могут быть введены в организм человека или других животных перорально , парентерально , местно и т.п.

Введение может осуществляться как разово , так и несколько раз в день , неделю (или любой другой временной интервал) , или время от времени . Кроме того , соединение может вводиться в организм пациента ежедневно в течение определенного периода дней (например , 2-10 дней) , а затем следует период без приема вещества (например , 1-30 дней) .

В том случае , когда соединение (I) используется в составе компонентов режима комбинированной терапии , доза каждого из компонентов комбинированной терапии вводится в течение требуемого периода лечения . Соединения , являющиеся компонентами комбинированной терапии , могут вводиться в организм пациента как единовременно , в виде дозировки , содержащей все компоненты , так и в виде индивидуальных дозировок компонентов .

Фармацевтические композиции
Изобретение также относится к фармацевтическим композициям , которые содержат соединение I (или пролекарственную форму или другое фармацевтически приемлемое производное , в частности , соль , гидрат или сольват) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей , адъювантов , растворителей и/или наполнителей , таких , которые могут быть введены в организм пациента совместно с соединением I , и которые не влияют на фармакологическую активность этого соединения , и являются нетоксичными при введении в дозах , достаточных для доставки терапевтического количества соединения I.

Фармацевтические композиции , заявляемые в данном изобретении , содержат соединение I совместно с фармацевтически приемлемыми носителями , которые могут включать в себя любые растворители , разбавители , дисперсии или суспензии , поверхностно -активные вещества , изотонические агенты , загустители и эмульгаторы , консерванты , вяжущие вещества , скользящие материалы и т.д. , подходящие для конкретной формы дозирования . Материалы , которые могут служить фармацевтически

приемлемыми носителями, включают, но не ограничиваются, моно- и олигосахаридами, а также их производными; желатин; тальк; эксципиенты, такие как какао-масло и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое, хлопковое, сафроловое, кунжутное, оливковое, кукурузное и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор, раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы. Также в составе композиции могут быть другие нетоксичные совместимые скользящие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, пленкообразователи, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Предметом данного изобретения являются также лекарственные средства - класс фармацевтических композиций, состав которых оптимизирован для определенного пути введения в организм в терапевтически эффективной дозе, например, для введения в организм орально, местно, ингаляционно, например, в виде ингаляционного спрея, или внутрисосудистым способом, интраназально, подкожно, внутримышечно, а также инфузионным способом, в рекомендованных дозировках.

Лекарственные средства данного изобретения могут содержать составы, полученные методами использования липосом, методами микрокапсулирования, методами приготовления наноформ препарата, или другими методами, известными в фармацевтике.

При получении лекарственного средства, например в форме таблетки, активное начало смешивают с одним или несколькими фармацевтическими приемлемыми эксципиентами, такими как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, кремнезем, аравийская камедь, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза или аналогичные соединения.

Таблетки можно покрыть сахарозой, целлюлозным производным или другими веществами, подходящими для нанесения оболочки. Таблетки могут быть получены различными способами, такими как непосредственное сжатие, сухое или влажное гранулирование или горячее сплавление в горячем состоянии.

Лекарственное средство в форме желатиновой капсулы можно получить, смешивая Соединение I с другими компонентами и заполняя полученной смесью мягкие или твердые капсулы.

Для введения парентеральным путем используются водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные растворы для инъекций, которые содержат фармакологически совместимые агенты, например пропиленгликоль или бутиленгликоль.

5 Примеры фармацевтических композиций

Соединение I может быть использовано для профилактики и/или лечения болезней человека, или животных в виде следующих составов (под «Веществом» понимается активный ингредиент в виде соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольват):

- 10 Таблетка I мг/таблетка
Вещество 2,0
Микрокристаллическая целлюлоза 73,2
Карбоксиметил крахмал натрия 4,0
Магния стеарат 0,8
- 15 Таблетка II мг/таблетка
Вещество 10,0
Микрокристаллическая целлюлоза 366,0
Карбоксиметил крахмал натрия 20,0
Магния стеарат 4,0
- 20 Таблетка III мг/таблетка
Вещество 20,0
Микрокристаллическая целлюлоза 732,0
Карбоксиметил крахмал натрия 40,0
Магния стеарат 8,0
- 25 Таблетка IV мг/таблетка
Вещество 50
Лактоза Ph. Eur 223,75
Кроскармеллоза натрия 6,0
Кукурузный крахмал 15
- 30 Поливинилпироллидон (5% w/v паста) 2,25
Стеарат магния 3,0
Таблетка V мг/таблетка
Вещество 200

	Лактоза Ph. Eur 182.75
	Кроскармеллоза натрия 12.0
	Кукурузный крахмал (5% w/v паста) 2.25
	Стеарат магния 3.0
5	Капсула мг/капсула
	Вещество 10
	Лактоза Ph. Eur 488.5
	Магнезия 1.5
	Состав для инъекций I (50 мг/мл)
10	Вещество 5.0% w/v
	1M раствор гидроксида натрия 15.0% w/v
	1M раствор соляной кислоты до pH 7.6
	Полиэтиленгликоль 400 4.5% w/v
	Вода для инъекций до 100%
15	Мазь (мл)
	Вещество 40 мг
	Этанол 300 мкл
	Вода 300 мкл
	1-додецилазациклогептанон 50 мкл
20	Пропиленгликоль до 1 мл
	Состав для интраназального введения I (мг/мл)
	Вещество 10,0
	Натрия цитрата дигидрат 3,823
	Лимонной кислоты моногидрат 0,609
25	Глицерин 25,0
	Декстроза 5,5
	Бензиловый спирт 2,5
	Вода до 100%
	Состав для интраназального введения II (мг/мл)
30	Вещество 10,0
	Натрия цитрата дигидрат 3,823
	Лимонной кислоты моногидрат 0,609
	Глицерин 25,0

Декстроза 5,5

Вода до 100%

Состав для интраназального введения III (мг/мл)

Вещество 10,0

5 Натрия дигидрофосфата дигидрат 3,38

Динатрия гидрофосфата дигидрат 2,08

Глицерин 25,0

Декстроза 5,5

Бейз иловый спирт 2,5

10 Вода до 100%

Состав для интраназального введения IV (мг/мл)

Вещество 10,0

Натрия дигидрофосфата дигидрат 3,38

Динатрия гидрофосфата дигидрат 2,08

15 Глицерин 25,0

Декстроза 5,5

Бенз иловый спирт 2,5

Вода до 100%

20 Данные составы могут быть приготовлены в соответствии со стандартными методиками . Таблетки (I)-(V) могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой с использованием , например , ацетат -фталата целлюлозы .

Применение Соединения I в комбинированной терапии

25 Несмотря на то, что Соединение I по данному изобретению может вводиться в качестве индивидуального активного ингредиента , его также можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими активными ингредиентами , в частности , другой активный ингредиент может представлять собой антигистаминный препарат , кромогликат натрия , интраназальный глюкокортикоид , ипратропиум бромид , сосудосуживающее средство , антибиотик , нестероидный противовоспалительный препарат (НИВ С) или другое противовоспалительное средство и т.д. При совместном приеме

30 внутрь терапевтические агенты могут быть помещены в разные лекарственные формы , которые вводят одновременно или последовательно в разное время , либо терапевтические агенты могут быть объединены в одну лекарственную форму .

Фраза «комбинированная терапия» в отношении соединений данного изобретения в сочетании с другими фармацевтическими агентами, означает одновременный или последовательный прием всех агентов, который так или иначе обеспечит благоприятное воздействие сочетания лекарств. Совместное введение 5 подразумевает, в частности, совместную доставку, например, в одной таблетке, капсуле, инъекции или в другой форме, имеющий фиксированное соотношение активных веществ, также как и одновременную доставку в нескольких, отдельных лекарственных формах для каждого соединения соответственно.

Таким образом, введение соединения I может быть осуществлено в сочетании с 10 дополнительными методами лечения, известными специалистам в области профилактики и лечения соответствующих заболеваний, включающими применение антибактериальных и противовоспалительных препаратов, препаратов для подавления симптомов или побочных эффектов одного из лекарств.

Если лекарственная форма представляет собой фиксированную дозу, такая комбинация использует соединение данного изобретения в приемлемом дозовом 15 диапазоне. Соединение I по данному изобретению также может быть введено в организм пациента последовательно с другими агентами, в том случае, когда комбинация этих препаратов невозможна. Изобретение не ограничено последовательностью введения; соединение I может быть введено в организм пациента 20 совместно, до или после введения другого препарата.

Примеры

Получение соединения **I**

Получение Соединения **I** описано в заявке на изобретение RU 2013/1 16822. В той же заявке описана способность Соединения **I** к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов .

Характеристика биологической активности соединений по изобретению

Биологическая активность Соединения **I** была изучена в различных *in vitro* и *in vivo* экспериментах . В частности , при изучении активности Соединения **I** в различных *in vitro* и *in vivo* моделях было показано ингибирующее действие Соединения **I** в модели овальбумин -индуцированного аллергического ринита у морских свинок . Данное биологическая активность Соединения **I** не может быть предсказана или объяснена на основе предшествующих знаний о способности Соединения **I** к хелатированию ионов металлов .

Исследования биологической активности Соединения **I** *in vitro*, позволили установить , что Соединение **I** является антагонистом гистаминового рецептора третьего типа . По-видимому , активность Соединения **I** в моделях аллергического ринита связана с действием на вышеуказанный рецептор .

Пример 1. Исследование влияния Соединения **I** на активность гистаминового рецептора третьего типа

Соединение **I** растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО . Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 8 концентрациях тестируемого соединения , каждую концентрацию исследовали дважды . В эксперименте использовались клетки СНО , экспрессирующие гистаминовый рецептор человека третьего типа , которые после преинкубации с гистамином инкубировали с Соединением **I**. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации сАМР методом флуоресцентной спектроскопии (Lim, H.D. et al. (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 314: 1310-1321).

В результате исследования было установлено , что Соединение **I** является антагонистом гистаминового рецептора третьего типа с $IC_{50}=20$ мкМ .

Пример 2. Пследование влияния Соединения **I** на связывание радиоактивно меченного лиганда с гистаминовым рецептором третьего типа

Соединение **I** растворяли в ДМСО до концентрации 300 мМ ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО . Максимальная стартовая концентрация вещества -

300 μM . Эффект определяли при 10 концентрациях тестируемого соединения, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки CHO, экспрессирующие гистаминовый рецептор человека третьего типа, которые после преинкубации с $[3\text{H}]\text{Na}$ -метилгистамином (1 нМ), инкубировали с Соединением I. Активность Соединением I определяли по концентрации вытесненного радиоактивно меченного лиганда (Lovenberg, T.W. et al. (1999), Mol. Pharmacol., 55 : 1101-1107).

В результате исследования было установлено, что Соединение I связывается с гистаминовым рецептором третьего типа с $K_i=2.7$ мкМ.

Пример 3. Исследование влияния Соединения I на связывание радиоактивно меченного лиганда с гистаминовым рецептором четвертого типа Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 300 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 300 μM . Эффект определяли на 10 вариантах концентрации тестируемого соединения, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки HEK -293, экспрессирующие гистаминовый рецептор человека четвертого типа, которые после преинкубации с $[3\text{H}]$ гистамином (10 нМ), инкубировали с Соединением I. Активность Соединения I определяли по концентрации вытесненного радиоактивно меченного лиганда (Liu, C. et al. (2001), J. Pharmacol. Exp. Ther., 299 : 121-130).

В результате исследования было установлено, что Соединение I связывается с гистаминовым рецептором четвертого типа с $K_i=16$ мкМ.

Пример 4. Исследование активности Соединения I в модели овальбумин - индуцированного аллергического ринита у морских свинок

Модель аллергического ринита реализовали по стандартной методике [Thakare V.N., Osama M.M., Naik S.R. Therapeutic potential of curcumin in experimentally induced allergic rhinitis in guinea pigs. Int Immunopharmacol. 2013. V. 17(1). P. 18-25]. Морских свинок (250-300 гр) иммунизировали 4х кратным (на 0, 7, 14 и 21 сутки) внутрибрюшинным введением смеси овальбумина (100 мкг/свинка) и гидроксида алюминия (5 мг/свинка), разведенных и суспендированных в физиологическом растворе. На 28-е сутки исследования раствор овальбумина (60 мг/мл) животным вводили интраназально по 20 мкл в каждую ноздрю. На 35-е сутки животным вводили раствор овальбумина (200 мкг/мл, 25 мкл) внутрикожно, предварительно выбрив участок кожи на спине. Подтверждением наличия сенсибилизации было формирование отека и покраснения в месте инъекции. На 42-е сутки исследования проводили

интраназальное введение раствора овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздря). С целью контроля формирования именно аллергического воспаления была сформирована группа ложноиммунизированных животных : на 0, 7, 14 и 21 сутки свинки получали раствор гидроксида алюминия (5 мг/свинка), на 28-е и 35-е сутки - физ. раствор, на 42-е

5 овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздря). В таблице 1 представлены данные о клинических проявлениях патологии и количестве эозинофилов в лаваже у морских свинок на экспериментальной модели аллергического ринита при пероральном введении (M + m, n=10)

Таблица 1

Группы	Доза, мг/кг	Количество чихов	Количество почесываний носа	Количество эозинофилов в 1 мкл лаважа
Интактные	-	1,0±0,4	5,3±1,1	87,4±14,0
Ложная иммунизация	-	4,1±0,9*	10,5±1,2*	601,6±52,0*
Контроль	-	20,2±1,8*#	29,6±4,2*#	1985,0±292,0*#
Соединение I	0.014	11,6±1,4*#&	16,1±2*#&	1300,5±93,8*#&
	0.042	10,5±1,2*#&	16,2±2,7* &	1219,6±159,4*#&
	0.14	8,3±0,9*#&	13,3±1,3* &	1141,5±128,5*#&
	0.42	5,2±0,6* &	16,2±2,0*#&	1069,0±139,4*#&
	1.4	6,9±0,8*#&	14,4±3,3* &	984,1±111,0*#&

Примечания:

* - отличие от интактной группы по t-критерию Стьюдента при p<0,05

- отличие от группы ложной иммунизации по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

10 Соединение I вводили животным внутривенно за 48, 24 и 1 ч до интраназального введения овальбумина. В течение 2 ч после последнего введения овальбумина проводили оценку клинических проявлений ринита : подсчитывали количество чихов, почесываний носа. Кроме того, определяли количество эозинофилов в назальном лаваже.

Учет клинических проявлений аллергического ринита в течение 2х часов после последнего интраназального введения овальбумина животным показал выраженное увеличение у экспериментальных животных количества чихов и почесываний носа, что свидетельствует о корректности реализованной модели аллергического ринита.

5 Внутривентрикулярное введение Соединения I снижало количество клинических проявлений ринита и приток эозинофилов в назальную полость (таблица 1). Полученные результаты дают основание заключить, что Соединение I при пероральном введении оказывает выраженный терапевтический эффект при аллергическом рините.

10 Пример 5. Исследование активности 1% раствора Соединения I при назальном введении морским свинкам на модели аллергического ринита

Модель аллергического ринита реализовали по стандартной методике [Thakare V.N., Osama M.M., Naik S.R. Therapeutic potential of curcumin in experimentally induced allergic rhinitis in guinea pigs. *Int Immunopharmacol.* 2013. V. 17(1). P. 18-25]. Морских свинок (250-300 гр) иммунизировали 4х кратным (на 0, 7, 14 и 21 сутки) 15 внутрибрюшинным введением смеси овальбумина (100 мкг/свинка) и гидроксида алюминия (5 мг/свинка), разведенных и суспендированных в физиологическом растворе. На 28-е сутки исследования раствор овальбумина (60 мг/мл) животным вводили интраназально по 20 мкл в каждую ноздрю. На 35-е сутки животным вводили 20 раствор овальбумина (200 мкг/мл, 25 мкл) внутрикожно, предварительно выбрив участок кожи на спине. Подтверждением наличия сенсibilизации было формирование отека и покраснения в месте инъекции. На 42-е сутки исследования проводили интраназальное введение раствора овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздря). С целью 25 контроля формирования именно аллергического воспаления была сформирована группа ложноиммунизированных животных: на 0, 7, 14 и 21 сутки свинки получали раствор гидроксида алюминия (5 мг/свинка), на 28-е и 35-е сутки - физ. раствор, на 42-е овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздря).

1% раствор Соединения I вводили животным интраназально однократно за 1 ч или за 3 ч до интраназального введения овальбумина в объеме 10 мкл/ноздря. В течение 2 ч после последнего введения овальбумина проводили оценку клинических проявлений 30 ринита: подсчитывали количество чихов, почесываний носа. Кроме того, определяли количество эозинофилов в назальном лаваже.

В таблице 2 продемонстрированы клинические проявления патологии и количество эозинофилов в лаваже у морских свинок на экспериментальной модели аллергического ринита при назальном введении Соединения I (M +m, n=10)

Таблица 2

Группы	Режим введения Соединения I	Количество чихов	Количество почесываний носа	Количество эозинофилов в 1 мкл лаважа
Интактные		3,9±1,0	5,6±1,3	198,8±59,9
Ложная иммунизация		7,4±0,8*	22,5±4,6*	497,1±112,8*
Контроль	Однократно, интраназально, за 1 ч до последнего интраназального введения овальбумина	16,3±1,4*#	40,8±3,5*#	2700,4±539,0*#
Соединение I (1% раствор)		3,1±1,2 #&	14,5±4,4 &	1416,9±126,8*# &
Контроль	Однократно, интраназально, за 3 ч до последнего интраназального введения овальбумина	17,2±1,2*#	37,2±3,3*#	2560,5±306,6*
Соединение I (1% раствор)		3,9±1,5 &	10,7±2,1 #&	1490,1±241,0*#&
Примечания:				
* - отличие от интактной группы по t-критерию Стьюдента при p<0,05				
# - отличие от группы ложной иммунизации по t-критерию Стьюдента при p<0,05.				
& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05				

Учет клинических проявлений аллергического ринита в течение 2х часов после последнего интраназального введения овальбумина животным показал выраженное увеличение у экспериментальных животных количества чихов и почесываний носа, что свидетельствует о корректности реализованной модели аллергического ринита .

5 Интраназальное введение 1% раствора Соединения **I** снижало количество клинических проявлений ринита и приток эозинофилов в назальную полость (таблица 2).
Терапевтический эффект в равной степени проявлялся при обоих режимах введения 1% раствора Соединения **I**: при однократном введении за 1 ч до последнего интраназального введения овальбумина и при однократном введении за 3 ч до
10 последнего интраназального введения овальбумина .

Полученные результаты дают основание заключить , что Соединение **I** оказывает выраженный терапевтический эффект при аллергическом рините . Длительность терапевтического эффекта составляет не менее 3 ч .

15 Пример 6. Исследование активности 1% раствора Соединения **I** при назальном введении на модели гистамин -индуцированной заложенности носа у морских свинок

Модель гистамин -индуцированной заложенности носа у морских свинок реализовали по стандартной методике [Slack RJ1, Russell LJ, Hall DA, Luttmann MA, Ford AJ, Saunders KA, Hodgson ST, Connor HE, Browning C, Clark KL. Pharmacological
20 characterization of GSK1004723, a novel, long-acting antagonist at histamine H(1) and H(3) receptors// Br J Pharmacol. 2011. V. 164(6). P. 1627-1641]. Морских свинок наркотизировали , выделяли трахею и вставляли через нее канюлю в носоглотку .
Канюлю подсоединяли к датчику давления и аппарату искусственного дыхания (Ugo Basile). Ингалировали раствор гистамина с концентрацией 0.2% в течение 3 минут . В
25 течение 15 минут после окончания ингалирования раствора гистамина оценивали сопротивление воздушному потоку в носовых ходах . Соединение **I** вводили морским свинкам однократно интраназально в виде 1% раствора (10 мкл/ноздря) за 1 ч и 4 ч до начала ингаляции гистамина . Для объективной оценки был введен интегральный показатель - площадь под кривой (AUC), характеризующий сопротивление воздушному
30 потоку в носовых ходах на временных точках - 0-15 минут .

В таблице 3 приведены результаты исследования сопротивления потоку воздуха в носовых ходах у морских свинок на экспериментальной модели гистамин - индуцированной заложенности носа при назальном введении , см H₂O_{хс}, AUC(M±m)

Таблица 3 -

Группы	Режим введения	Количество животных в группе	Сопротивление в носовых ходах, AUC
Интактные		30	164,47±13,87
Контроль		30	467,94±38,4*
Соединение I (1% раствор)	Однократно, интраназально за 1 ч до ингаляции гистамина	30	317,95±24,49*&
Интактные		20	155,74±23,58
Контроль		20	479,75±46,28*
Соединение I (1% раствор)	Однократно, интраназально за 4 ч до ингаляции гистамина	20	281,75±52,44*&

Примечания:
 * - отличие от интактной группы по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$
 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Однократное интраназальное введение 1% раствора Соединения I морским свинкам на модели гистамин -индуцированной заложенности носа существенно снизило сопротивление потоку воздуха в носовых ходах (таблица 3). Терапевтический эффект проявлялся при обоих режимах введения 1% раствора Соединения I: при введении за 5 1ч до ингаляции гистамина и при введении за 4 ч до ингаляции гистамина .

Полученные результаты дают основание заключить , что 1% раствор Соединения I оказывает выраженный терапевтический эффект на модели гистамин -индуцированной заложенности носа у морских свинок . Длительность терапевтического эффекта составляет не менее 4 ч .

10 Пример 7. Исследование активности 1% раствора Соединения I при назальном введении на модели гистамин -индуцированной заложенности носа у собак

Модель гистамин -индуцированной заложенности носа у собак реализовали по стандартной методике [Tiniakov R.L., Tiniakova O.P., McLeod R.L., Hey J.A., Yeates D.B. 15 Canine model of nasal congestion and allergic rhinitis// J Appl Physiol. 2003. V. 94(5). P. 1821-1828]. Собакам породы Бигль в носовую полость впрыскивали 5% раствор гистамина в объеме 250 мкл /ноздря . До введения гистамина , через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 минут после введения гистамина с помощью ринометра производили измерение объема носовой полости правой и левой ноздри . Было проведено 5 экспериментов , в 20 которых Соединение I вводили интраназально однократно в виде 1% раствора в объеме 50 мкл на разных временных сроках : 1) через 5 минут после введения гистамина ; 2) прямо перед введением гистамина ; 3) за 3 ч до введения гистамина ; 4) за 6 ч до введения гистамина ; 5) за 8 ч до введения гистамина .

Результаты проведенного исследования показали , что ингаляция 5% раствора 25 гистамина собакам снижает объем носовой полости ноздрей животных . Однократное интраназальное введение 1% раствора Соединения I выражено дозозависимо увеличило сниженный объем носовой полости ноздрей собак . В таблице 4 был измерен объем носовой полости правой и левой ноздри у собак на экспериментальной модели гистамин -индуцированной заложенности носа при назальном введении , см³ (M+m, n=9). 30 Скорость наступления терапевтического эффекта введения Соединения I составила не более 5 минут , длительность терапевтического эффекта была не менее 8 ч .

Таким образом, Соединение I при интраназальном пути введения является сильным деконгестантом с высокой скоростью наступления эффекта и продолжительностью действия не менее 8 ч.

продолжение таблицы 4

Группа	Введение препарата	Время после введения гистамина, минуты											
		30		40		50		60					
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря				
Контроль	через 5 минут после введения гистамина	2,5±0,1\$	2,2±0,2\$	3,4±0,2\$	3,5±0,2\$	3,3±0,1\$	3,6±0,1\$	3,5±0,2\$	3,3±0,1\$	3,5±0,2\$	3,3±0,1\$	3,5±0,2\$	3,3±0,1\$
Соединение I (1% раствор)	прямо перед	4,6±0,1&	4,9±0,2&&\$	4,5±0,3&	4,8±0,4&	4,4±0,2 &	4,1±0,4	4,4±0,2 &	5,2±0,5&	5,2±0,5&	5,2±0,3&&\$	5,2±0,3&&\$	5,2±0,3&&\$
Контроль		2,1±0,1\$	2,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,5±0,2\$	3,9±0,1	3,5±0,2\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,8±0,1\$	3,4±0,1\$	3,8±0,1\$
Соединение I (1% раствор)	введением гистамина	3,1±0,2&	3,2±0,0&	4,1±0,3	4,0±0,1&	3,4±0,4	3,4±0,1	3,4±0,4	3,2±0,2	3,4±0,1	3,6±0,3	3,2±0,2	3,6±0,3
Контроль	за 3 ч до введения гистамина	2,1±0,3\$	2,2±0,2\$	2,8±0,3\$	2,7±0,4\$	3,2±0,2\$	3,3±0,3	3,2±0,2\$	5,1±0,3	3,3±0,3	5,1±0,1	5,1±0,3	5,1±0,1
Соединение I (1% раствор)	за 6 ч до введения гистамина	2,9±0,2&\$	3,0±0,1&\$	3,6±0,1&\$	3,6±0,1&\$	2,8±0,2\$	2,7±0,2\$	2,8±0,2\$	5,0±0,2	2,7±0,2\$	5,2±0,3	5,0±0,2	5,2±0,3
Контроль	за 8 ч до введения гистамина	2,9±0,1\$	3,0±0,1\$	3,4±0,2\$	3,5±0,2\$	3,5±0,3\$	3,6±0,3\$	3,5±0,3\$	3,7±0,3	3,6±0,3\$	3,8±0,3	3,7±0,3	3,8±0,3
Соединение I (1% раствор)	за 8 ч до введения гистамина	4,3±0,2&	3,8±0,1&&\$	3,3±0,1\$	3,8±0,2\$	3,9±0,1\$	4,2±0,2	3,9±0,1\$	4,0±0,0	4,2±0,2	4,5±0,3\$	4,0±0,0	4,5±0,3\$
Контроль		1,9±0,2\$	2,0±0,1\$	3,5±0,1\$	3,5±0,1\$	3,6±0,1	3,5±0,1\$	3,6±0,1	3,9±0,2	3,5±0,1\$	3,7±0,2\$	3,9±0,2	3,7±0,2\$
Соединение I (1% раствор)		2,7±0,2&&\$	2,5±0,2&&\$	3,6±0,2\$	3,5±0,2\$	3,7±0,1	3,7±0,2	3,7±0,1	4,1±0,2	3,7±0,2	4,1±0,2	4,1±0,2	4,1±0,2\$

Примечания:

\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05

& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

Пример 00. Идентификация активности и Соединение I при пероральном введении с помощью теста на реакцию у собак

Модель гистамин -индуцированной заложенности носа у собак проводили по стандартной методике [Tiniakov R.L., Tiniakova O.P., McLeod R.L., Hey J.A., Yeates D.B. Canine model of nasal congestion and allergic rhinitis// J Appl Physiol. 2003. V. 94(5). P. 1821-1828]. Собакам породы Бигль в носовую полость впрыскивали 5% раствор гистамина в объеме 250 мкл /ноздря . До введения гистамина , через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 минут после введения гистамина с помощью ринометра производили измерение объема носовой полости правой и левой ноздри . Было проведено 3 эксперимента , в которых Соединение **I** вводили перорально однократно на разных временных сроках : 1) за 30 минут до введения гистамина ; 2) за 1 ч до введения гистамина ; 3) за 6 ч до введения гистамина , и один эксперимент , в котором Соединение **I** вводили перорально ежедневно 1 раз в сутки в течение 14 дней , последнее введение осуществляли за 1 ч до введения гистамина .

Результаты проведенного исследования показали , что ингаляция 5% раствора гистамина собакам снижает объем носовой полости ноздрей животных . Однократное пероральное введение Соединения **I** выражено дозозависимо увеличило сниженный объем носовой полости ноздрей собак . Терапевтический эффект Соединение **I** оказывало как при введении за 30 минут , за 1 ч, так и за 6 ч до ингаляции гистамина (таблицы 5-7). Многократное ежедневное введение Соединения **I** в течение 14 дней также увеличивало сниженный объем носовой полости ноздрей собак . От длительности введения Соединения **I** выраженность терапевтического эффекта не менялась (таблица 8).

Полученные данные позволяют заключить , что Соединение **I** оказывает выраженный терапевтический эффект , снижая заложенность носа . Наступление терапевтического эффекта происходит в течение первых 30 минут после однократного введения Соединения **I**, длительность эффекта составляет не менее 6 ч. Соединение **I** снижает заложенность носа как при однократном применении , так и при многократном . Толерантность к Соединению **I** не формируется .

Таблица 5

Группа	Доза, мг/кг	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты											
		Левая ноздря	Правая ноздря	5			10			15			20		
				Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря		
Контроль		4,4±0,2	4,4±0,2	3,0±0,2\$	2,9±0,2\$	2,2±0,2\$	2,0±0,2\$	1,9±0,1\$	1,8±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$	
Соединение I	0.005	4,3±0,3	4,6±0,3	3,5±0,2\$	3,4±0,1\$	2,6±0,2\$	2,5±0,2\$	2,2±0,2\$	2,1±0,2\$	1,9±0,3	2,0±0,2\$	2,0±0,2\$	2,0±0,2\$	2,0±0,2\$	
	0.05	4,3±0,2	4,2±0,2	3,4±0,1\$	3,3±0,2\$	2,5±0,1\$	2,4±0,2\$	2,8±0,1&\$	2,6±0,2&\$	3,3±0,1&\$	3,3±0,3&\$	3,3±0,3&\$	3,3±0,3&\$	3,3±0,3&\$	
	0.54	4,5±0,1	4,5±0,3	2,9±0,1\$	3,0±0,2\$	2,6±0,1\$	2,5±0,1\$	2,5±0,1\$	3,7±0,3&\$	3,8±0,1&\$	3,7±0,1&\$	3,8±0,2&\$	3,8±0,2&\$	3,7±0,1&\$	

Примечания:

\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$

& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Продолжение таблицы 5

Группа	Доза, мг/кг	Время после введения гистамина, минуты													
		30				40				50				60	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря		
Контроль		2,1±0,1\$	2,2±0,2\$	3,5±0,1\$	3,3±0,1\$	3,6±0,1\$	3,4±0,2\$	3,9±0,1\$	3,9±0,1\$	4,0±0,1	3,9±0,2				
Соединение I	0.005	2,5±0,1&\$	2,8±0,2&\$	3,9±0,1&	3,8±0,2&	3,9±0,1&	4,0±0,2&	4,2±0,1&	4,0±0,1	4,0±0,1	3,5±0,1\$				
	0.05	4,1±0,1&	3,8±0,1&	4,2±0,3&	4,2±0,2&	4,2±0,1&	4,5±0,1&	4,2±0,1&	4,3±0,1	4,3±0,1	4,5±0,3				
	0.54	3,8±0,1&\$	3,8±0,2&\$	4,2±0,3&	4,2±0,3&	3,9±0,2\$	4,0±0,3	4,0±0,3	4,0±0,1\$	4,0±0,1\$	4,2±0,3				

Примечания:
 \$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05
 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

Таблица 6 - Объем носовой полости правой и левой ноздри у собак на экспериментальной модели гистамин - индуцированной заложенности носа при пероральном введении за 1 час до введения гистамина, см³ (M±m, n=9)

Группа	Доза, мг/кг	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты							
		5		10		15		20			
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря		
Контроль		4,2±0,2	4,1±0,1	3,4±0,4	3,3±0,1\$	2,3±0,2\$	2,2±0,3\$	1,9±0,2\$	1,6±0,2\$	1,6±0,2\$	1,4±0,2\$
Соединение I	0.005	3,9±0,2	4,3±0,2	3,1±0,2\$	3,1±0,5\$	2,4±0,4 \$	2,1±0,1 \$	2,2±0,2\$	2,8±0,5\$	2,3±0,1&\$	2,6±0,4\$
	0.05	4,0±0,3	4,2±0,2	2,8±0,1\$	2,8±0,3\$	3,1±0,2&&\$	3,5±0,2&&\$	3,1±0,1&\$	2,6±0,2\$	2,5±0,1&\$	2,5±0,1&\$
	0.54	4,1±0,1	4,4±0,1	2,6±0,1\$	3,0±0,4\$	3,4±0,1&\$	3,0±0,2&&\$	2,5±0,2\$	3,0±0,2&&\$	2,5±0,2&\$	2,8±0,3&&\$

Примечания:
 \$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05
 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

Продолжение таблицы 6

Группа	Доза, мг/кг	Время после введения гистамина, минуты													
		30				40				50				60	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря		
Контроль		2,4±0,2\$	2,5±0,3\$	3,0±0,2\$	3,0±0,1\$	3,4±0,2\$	3,1±0,2\$	3,2±0,1\$	3,2±0,2\$	3,4±0,2\$	3,1±0,2\$	3,2±0,1\$	3,2±0,2\$		
Соединение I	0.005	2,0±0,2\$	3,0±0,5\$	3,6±0,2	3,4±0,2\$	3,3±0,2\$	3,7±0,2&	3,7±0,2&	3,4±0,1\$	3,3±0,2\$	3,7±0,2&	3,4±0,1\$	3,5±0,2\$		
	0.05	3,6±0,2&	3,5±0,3&	3,7±0,3&	3,7±0,2&	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,5±0,1\$		
	0.54	3,8±0,2&	3,6±0,2&	3,6±0,1&	3,6±0,2&	3,3±0,3\$	3,4±0,1\$	3,3±0,3\$	3,3±0,3\$	3,3±0,3\$	3,4±0,1\$	3,3±0,2\$	3,2±0,2\$		

Примечания:
 \$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$
 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Таблица 7 - Объем носовой полости правой и левой ноздри у собак на экспериментальной модели гистамин - индуцированной заложенности носа при пероральном введении за 6 часов до введения гистамина, см³ (M±m, n=9)

Группа	Доза, мг/кг	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты											
		5		10		15		20							
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря						
Контроль		4,4±0,1	4,5±0,1	2,5±0,1\$	2,4±0,2\$	2,2±0,2\$	2,2±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$	1,4±0,1\$	1,4±0,1\$	1,4±0,1\$	1,4±0,1\$		
	0.005	4,4±0,1	4,4±0,2	2,0±0,3\$	2,1±0,3\$	1,9±0,1\$	2,0±0,1\$	2,4±0,2\$	2,0±0,2\$	3,2±0,2\$	3,2±0,2\$	3,2±0,2\$	3,2±0,2\$		
	0.05	4,2±0,2	4,1±0,1	2,2±0,1\$	2,2±0,2\$	2,4±0,2\$	2,3±0,2\$	2,0±0,2\$	2,0±0,2\$	3,3±0,1\$	3,3±0,1\$	3,2±0,2\$	3,2±0,2\$		
Соединение I	0.54	4,1±0,2	4,1±0,2	2,7±0,2\$	2,7±0,3\$	2,8±0,2\$	2,8±0,2\$	2,8±0,2\$	2,8±0,1\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,5±0,1\$	3,5±0,1\$		

Примечания:

\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05

& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

Продолжение таблицы 7

Группа	Доза, мг/кг	Время после введения гистамина, минуты															
		30				40				50				60			
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря				
Контроль		2,0±0,2\$	2,0±0,2\$	3,2±0,2\$	3,2±0,2\$	3,1±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,3±0,1\$	3,3±0,1\$	3,3±0,1\$	3,3±0,1\$				
Соединение I	0.005	3,3±0,1&\$	3,4±0,1&\$	3,3±0,2\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,5±0,2\$	3,5±0,2\$	3,6±0,2\$	3,6±0,2\$	3,4±0,2\$	3,4±0,2\$				
	0.05	3,4±0,2&&\$	3,4±0,1&\$	3,1±0,1\$	3,1±0,1\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,6±0,1\$	3,6±0,1\$	3,5±0,1\$	3,5±0,1\$				
	0.54	3,5±0,2&&\$	3,4±0,1&\$	3,5±0,1\$	3,5±0,1\$	2,9±0,1\$	2,9±0,1\$	2,9±0,2\$	2,9±0,2\$	2,9±0,1\$	2,9±0,1\$	3,0±0,1\$	3,0±0,1\$				

Примечания:

\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$

& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Таблица 8 - Объем носовой полости правой и левой ноздри у собак на экспериментальной модели гистамин - индуцированной заложенности носа при пероральном введении в течение 14 дней, см³ (M±m, n=9)

Группа	Доза, мг/кг	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты											
				5			10			15			20		
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря		
Контроль		4,4±0,1	4,5±0,2	2,7±0,3\$	2,7±0,2\$	2,5±0,2\$	2,6±0,1\$	1,7±0,2\$	1,7±0,1\$	1,7±0,2\$	1,7±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$	
	0.13	4,5±0,1	4,5±0,1	2,7±0,2\$	2,7±0,2\$	3,2±0,2*\$	3,3±0,2*\$	2,5±0,2*\$	2,5±0,1*\$	2,5±0,2*\$	2,4±0,2*\$	2,4±0,2*\$	2,4±0,2*\$		
	0.27	4,5±0,2	4,5±0,1	2,8±0,2\$	2,7±0,2\$	3,6±0,2*\$	3,6±0,2*\$	2,8±0,3*\$	2,8±0,2*\$	2,7±0,1*\$	2,7±0,2*\$	2,7±0,2*\$	2,7±0,2*\$		
Соединение I	0.54	4,4±0,1	4,2±0,1	3,1±0,3\$	2,7±0,2\$	3,4±0,2*\$	3,4±0,1*\$	2,6±0,1*\$	2,6±0,1*\$	2,6±0,1*\$	2,5±0,2*\$	2,5±0,2*\$	2,5±0,2*\$		

Примечания:

\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05

& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

Продолжение таблицы 8

Группа	Доза, мг/кг	Время после введения гистамина, минуты															
		30				40				50				60			
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря				
Контроль		2,5±0,2\$	2,5±0,2\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,5±0,2\$	3,5±0,2\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,6±0,2\$	3,6±0,2\$	3,6±0,2\$	3,6±0,2\$		
Соединение I	0.13	3,2±0,2*\$	3,2±0,2*\$	3,6±0,2*\$	3,6±0,2*\$	3,6±0,2*\$	3,6±0,2*\$	3,7±0,2\$	3,7±0,2\$	3,7±0,2\$	3,7±0,2\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$		
	0.27	3,3±0,2*\$	3,3±0,1*\$	3,8±0,2*\$	3,8±0,2*\$	3,8±0,2*\$	3,8±0,2*\$	3,7±0,1\$	3,7±0,1\$	3,7±0,1\$	3,7±0,1\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$		
	0.54	3,5±0,1*\$	3,5±0,2*\$	3,7±0,1*\$	3,7±0,1*\$	3,7±0,2*\$	3,7±0,2*\$	3,7±0,1\$	3,7±0,1\$	3,7±0,2\$	3,7±0,2\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$		

Примечания:

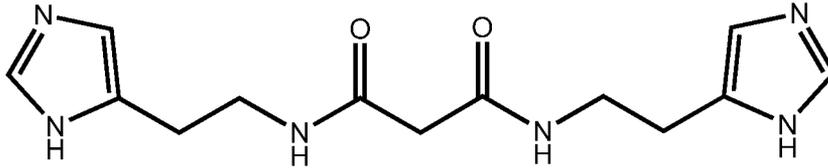
\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$

& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Несмотря на то, что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные эксперименты приведены лишь в целях иллюстрирования настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

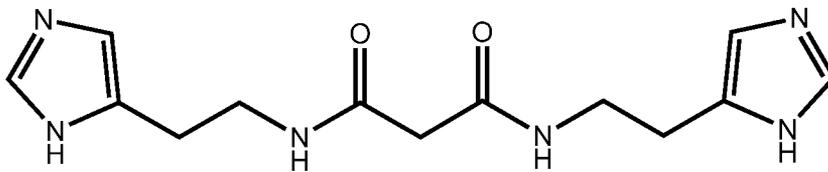
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антагонист гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, представляющий собой соединение 1:



5 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

2. Применение соединения 1



10 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа.

3. Применение по и.2, где расстройство включает зуд или аллергические расстройства, в частности круглогодичный или персистирующий аллергический ринит.

15 4. Фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, как описано в и.и 1 или 2, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

20 5. Фармацевтическая композиция по п.3, где расстройство, связанное с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа, включает зуд, аллергическое расстройство, в частности круглогодичный или персистирующий аллергический ринит.

6. Фармацевтическая композиция по и.4 или и.5, дополнительно содержащая один или несколько других дополнительных терапевтических агентов.

25 7. Фармацевтическая композиция по и.6, где другой дополнительный терапевтический агент выбирают из антигистаминного средства, кромогликата натрия, интраназального глюкокортикоида, ипратропиум бромид, сосудосуживающего средства, антибиотика, нестероидного противовоспалительного средства или обезболивающего средства.

8. Применение соединения , как описано в и.1 или и.2, для получения фармацевтической композиции по п.3.

5 9. Способ предупреждения и/или лечения расстройства , связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа , у субъекта , нуждающегося в таком лечении , включающий введение терапевтически эффективного количества соединения , как описано в и.1 или 2, указанному субъекту .

10 10. Способ предупреждения и/или лечения заболевания , выбранного из группы , включающей зуд , круглогодичный или персистирующий аллергический ринит у субъекта , нуждающегося в таком лечении , включающий введение терапевтически эффективного количества соединения , как описано в и.1 или 2, указанному субъекту .

11. Применение соединения , как описано в п.1 или 2 для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения расстройства , связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа .

15 12. Применение соединения , как описано в п.1 или 2, для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения аллергического расстройства .

13. Применение по и.12, где расстройство представляет собой круглогодичный или персистирующий аллергический ринит .

20 14. Применение соединения , как описано в п.1 или 2, для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения зуда .

15. Способ снижения избыточной активации гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа , включающий введение эффективного количества соединения , как описано в и.1 или и.2.

25 16. Способ лечения млекопитающего , включая человека , для лечения расстройства , которое можно лечить антагонистами одного или обоих гистаминовых рецепторов третьего типа H3 и четвертого типа H4, включая одновременное , раздельное или последовательное введение млекопитающему эффективного количества соединения , как описано по пп.1 или 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2019/050066

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER *C07D 403/12 (2006.01)* *A61P 11/00 (2006.01)*
A61K 31/4178 (2006.01) *A61P 37/00 (2006.01)*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 403/12, A61K 31/4178, 11/00, 37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

RUPAT, ESPACENET, USPTO, EAPATIS, PATSEARCH, GOOGLE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/168523 A1 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "FARMINTERPRAIZEZ") 16.10.2014, p. 9 lines 5-20, p. 10 lines 17-25, p. 17 lines 24-31, table 2, abstract	1, 4-8
A		2-3, 9-16
A	RU 2287524 C1 (NEBOLSIN VLADIMIR EVGENEVICH, et al) 20.11.2006	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 2019 (19.08.2019)

Date of mailing of the international search report

19 September 2019 (19.09.2019)

Name and mailing address of the ISA/
RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2019/050066

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>C07D 403/12 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4178 (2006.01)</i> <i>A61P 11/00 (2006.01)</i> <i>A61P 37/00 (2006.01)</i></p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>														
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) C07D 403/12, A61K 31/4178, 11/00, 37/00</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) RUPAT, ESPACENET, USPTO, EAPATIS, PATSEARCH, GOOGLE</p>														
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td rowspan="2">WO 2014/168523 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 16.10.2014, с. 9 строки 5-20, с. 10 строки 17-25, с. 17 строки 24-31, соединение 2, реферат</td> <td>1, 4-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>2-3, 9-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>RU 2287524 C1 (НЕБОЛЬСИН ВЛАДИМИР ЕВГЕНЬЕВИЧ, и др) 20.11.2006</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	WO 2014/168523 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 16.10.2014, с. 9 строки 5-20, с. 10 строки 17-25, с. 17 строки 24-31, соединение 2, реферат	1, 4-8	A	2-3, 9-16	A	RU 2287524 C1 (НЕБОЛЬСИН ВЛАДИМИР ЕВГЕНЬЕВИЧ, и др) 20.11.2006	1-16	
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №												
X	WO 2014/168523 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 16.10.2014, с. 9 строки 5-20, с. 10 строки 17-25, с. 17 строки 24-31, соединение 2, реферат	1, 4-8												
A		2-3, 9-16												
A	RU 2287524 C1 (НЕБОЛЬСИН ВЛАДИМИР ЕВГЕНЬЕВИЧ, и др) 20.11.2006	1-16												
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>														
<table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение													
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности													
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста													
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом													
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.														
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета														
Дата действительного завершения международного поиска 19 августа 2019 (19.08.2019)		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 19 сентября 2019 (19.09.2019)												
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Уполномоченное лицо: Е.А. Ветрова Телефон № 499-240-60-15												