

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040691**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.07.18**(51) Int. Cl. *A61K 31/216* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)(21) Номер заявки  
**201991152**(22) Дата подачи заявки  
**2018.05.24**


---

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ БЕНЗИЛ (2S)-2-[2-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДО]-3-ФЕНИЛ ПРОПАНОАТА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**


---

(31) **2017118351**(56) WO-A1-2006101422  
EA-A1-201201167(32) **2017.05.26**(33) **RU**(43) **2019.09.30**(86) **PCT/RU2018/050057**(87) **WO 2018/217138 2018.11.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"ФАРМИНТЕРПРАЙС  
ЕВРАЗИЯ" (RU)**

(72) Изобретатель:

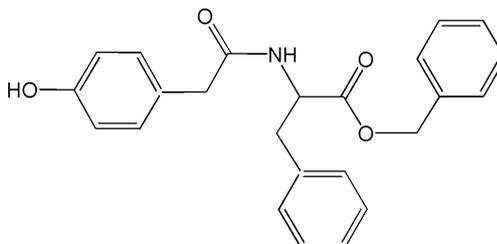
**Небольсин Владимир Евгеньевич,  
Кромова Татьяна Александровна,  
Рыдловская Анастасия Владимировна  
(RU)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к применению соединения бензил (2S)-2-[2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3-фенил пропаноата



для предупреждения и/или лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи. Данное изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

---

**B1****040691****040691****B1**

### Область техники

Данное изобретение относится к химии органических соединений, фармакологии и медицине и касается терапии болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника, диареи.

### Уровень техники

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта включают группу гетерогенных клинических состояний, которые проявляются симптомами со стороны среднего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта. Синдром раздраженного кишечника (СРК), колики, вздутие, запор и диарея являются наиболее часто встречающимися расстройствами желудочно-кишечного тракта. Согласно данным Всемирной Гастроэнтерологической Организации распространенность СРК в Европе и Северной Америке оценивается в 10-15%. Во всем мире этим заболеванием страдает около 11,2% населения (Nat. Rev. Dis. Primers, 2016, 2:16014). В общей структуре гастроэнтерологической патологии СРК занимает в США первое место, на его долю приходится 28% всех случаев обращения к гастроэнтерологам. Другим крайне распространенным расстройством желудочно-кишечного тракта является диарея. Золотым стандартом лечения диареи в настоящее время является лоперамид, представляющий собой агонист мю-опиоидных рецепторов периферического действия. Однако в ряде случаев, в том числе при диарее, вызванной приемом химиотерапевтических препаратов, применение лоперамида оказывается неэффективным. Детские колики, проявляющиеся у младенцев в возрасте от 6 недель до 6 месяцев, затрагивают 10-30% детей и сопровождаются беспричинным сильным плачем, продолжающимся более 3 ч в день (Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2017 Apr, 2, 55(4):314-317). Причина данного явления в настоящее время неизвестна, поэтому эффективного и безопасного способа купирования приступов колик до сих пор не разработано. В 1980 гг. были предприняты попытки использования холиноблокаторов, однако они были прекращены из-за высокой опасности возникновения побочных эффектов. Единственный препарат, одобренный для применения при коликах, симетикон, по результатам недавно проведенного метаисследования оказался неэффективен. Таким образом, можно утверждать, что существует необходимость в создании и внедрении в клинику новых эффективных лекарственных средств для терапии расстройств желудочно-кишечного тракта.

Тахикининовые (нейрокининовые) рецепторы являются перспективной группой терапевтических мишеней инновационных лекарственных средств для терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Существует три типа тахикининовых рецепторов: NK1, NK2 и NK3. Эти рецепторы широко распространены как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) они экспрессируются в нейронах и эффекторных клетках и оказывают влияние на моторику кишечника, секреторную и иммунную активности, висцеральную чувствительность и ноцицепцию (Holzer P., Tachykinins. In Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition), Kastin A.J., ed., Elsevier, 2013, p. 1330-1337). В связи с этим тахикининовые рецепторы зарекомендовали себя как потенциальные мишени для лечения функциональных заболеваний ЖКТ, одной из разновидностей которых является синдром раздраженного кишечника (СРК). Наиболее изученными и широко исследуемыми рецепторами в связи с лечением функциональных заболеваний кишечника являются NK2-рецепторы (Br. J. Pharmacol., 2004, 141, 1249-63). Тахикининовые рецепторы NK2 в желудочно-кишечном тракте экспрессируются в клетках мышечного слоя, мышечной пластинки слизистой оболочки, в энтероцитах и иммунных клетках, а также в возбуждающих и тормозящих нейронах подслизистой оболочки и мышечного сплетения (J. Comp. Neurol., 2007, 503, 381-91). Экспрессия рецепторов NK2 увеличивается в воспалительных клетках собственной пластинки слизистой оболочки и активированных эозинофилах вокруг крипт слизистой оболочки (Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367, 104-8). Терапевтические показания к антагонистам NK1- и NK2-рецепторов включают синдром раздраженного кишечника (Neurogastroenterol. Motil., 2015 Oct, 27(10):1354-70; Br. J. Pharmacol., 2004 Apr, 141 (8):1249-63), язвенный колит (Inflamm. Res., 2014 May, 63(5):399-409), болезнь Крона (Neurogastroenterol. Motil., 2011 May, 23(5):475-83, e179-80), диарею (Br. J. Pharmacol., 1997 Jun, 121(3):375-80), детские колики (Neuropeptides., 2010 Jun, 44(3):269-72), послеоперационную непроходимость кишечника, тошноту и рвоту (Am. J. Health Syst. Pharm., 2017 Apr, 10), кашель (Pulm. Pharmacol. Ther., 2004, 17(1):11-8), астму (Allergy, 2013 Jan, 68(1):48-54, BMC Pulm. Med., 2011 Aug, 2, 11:41), ревматоидный артрит (Neuropeptides., 1998 Jun, 32(3):215-23) и псориаз (Pathobiology., 1999, 67(1):51-4).

Другим возможным направлением терапии расстройств желудочно-кишечного тракта является применение агонистов каннабиноидных рецепторов CB1R. Агонисты CB1R рецепторов замедляют ионный транспорт в слизистой кишечника, снижая аккумуляцию воды. Вероятно, этот эффект опосредован скорее взаимодействием с нервными проводниками, нежели прямым действием на эпителий кишечника. Способность агонистов CB1-рецепторов ослаблять перистальтику кишечника, понижать секрецию и чувствительность нервных окончаний может быть использована для терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника (J. Pharmacol. Exp. Ther., 2014 Jul, 350(1):69-78) и диареи (Drug News Perspect., 2009 Sep, 22(7):383-92), включая диарею, индуцированную химиотерапией (Curr. Gastroenterol. Rep., 2015 Feb, 17(2):429). Кроме того, агонисты каннабиноидных рецепторов CB1R могут использоваться для лечения нейродегенеративных заболеваний (в том числе болезни Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона (Handb. Exp. Pharmacol., 2015, 231:233-59), рассеянного склероза (J. Med. Chem., 2016 Jul, 28, 59(14):6753-71) и энцефаломиелита (Mult. Scler. Relat. Disord., 2015 Nov, 4(6):505-11).

Антагонисты 5-гидрокситриптаминовых рецепторов 5-HT<sub>3</sub> применяются для терапии боли, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника и другими расстройствами желудочно-кишечного тракта (Aliment. Pharmacol. Ther., 1997, 11:3-15). В то же время антагонисты 5-гидрокситриптаминовых рецепторов 5-HT<sub>2B</sub>, по-видимому, могут оказаться полезными не только для уменьшения боли, ассоциированной с развитием патологии, но так же иметь прямое действие на патогенез заболевания (Mini Rev. Med. Chem., 2004 Mar, 4(3):325-30). Кроме того, антагонисты 5-гидрокситриптаминовых рецепторов 5-HT<sub>2B</sub> могут применяться для лечения мигрени (Expert Opin. Investig. Drugs., 2017 Mar, 26(3):269-277).

Сравнительно новым и относительно малоизученным направлением является применение агонистов прокинетициновых рецепторов первого и второго типа для терапии расстройств желудочно-кишечного тракта и, в частности, синдрома раздраженного кишечника (Neurogastroenterol Motil., 2012 Jan, 24(1):65-75). Для терапии болезни Крона, язвенного колита (Br. J. Pharmacol., 2013 Jan, 168(2):389-402) и ряда других заболеваний (ишемии (Stroke., 2009 Jan, 40(1):285-93), аллергической астмы (Pharmacol. Res., 2016 Feb, 104:132-9) и гипергликемии (J. Cardiovasc. Pharmacol., 2012 Jul, 60(1):61-9)) могут применяться агонисты брадикининового рецептора BRDKB1. Необходимо отметить, что функциональный ответ, вызванный активацией ряда рецепторов, связан с сигнальным путем транскрипционного фактора NF-κB. Ингибиторы сигнального пути NF-κB могут применяться для лечения псориаза (Int. Immunopharmacol., 2015 Feb, 24(2):392-9), рассеянного склероза (J. Neuroinflammation, 2015 Sep, 30, 12:184), язвенного колита (Mol. Cell Biochem., 2016 Aug, 419(1-2):65-74), болезни Крона (J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2007 Jan, 103(1):51-60) и ряда других заболеваний.

Таким образом, на сегодняшний день известно множество терапевтических подходов к терапии расстройств желудочно-кишечного тракта. Однако до сих пор нет ни одного зарегистрированного лекарственного препарата, действующего по нескольким из перечисленных механизмов. Поэтому сохраняется потребность в создании и внедрении в клинику новых эффективных лекарственных средств для терапии расстройств желудочно-кишечного тракта и других заболеваний.

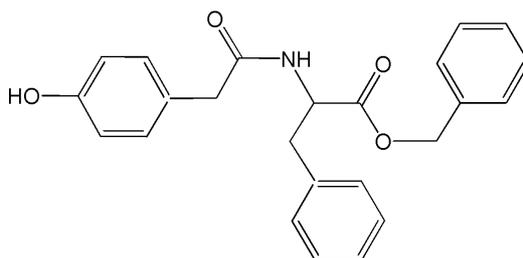
Данное изобретение касается применения соединения бензил (2S)-2-[2-(4-гидроксифенил)ацетиламино]-3-фенил пропаноата или его аддукта, гидрата, сольвата, являющегося ингибитором катепсина S, агонистом каннабиноидных рецепторов первого типа, антагонистом тахикининовых рецепторов первого и второго типа, антагонистом прокинетициновых рецепторов первого и второго типа, антагонистом брадикининового рецептора первого типа, антагонистом меланокортиновых рецепторов MC4R, антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2B</sub> и ингибитором сигнального пути NB-κB, в терапии ожирения, псориаза, болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника, диареи, тошноты и рвоты, а также ряда других заболеваний.

### Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства, являющегося ингибитором катепсина S, агонистом каннабиноидных рецепторов первого типа, антагонистом тахикининовых рецепторов первого и второго типа, антагонистом прокинетициновых рецепторов первого и второго типа, антагонистом брадикининового рецептора первого типа, антагонистом меланокортиновых рецепторов MC4R, антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2B</sub> и ингибитором сигнального пути NB-κB и эффективным для лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи.

Техническим результатом данного изобретения является разработка и получение эффективного ингибитора катепсина S, агониста каннабиноидных рецепторов первого типа, антагониста тахикининовых рецепторов первого и второго типа, антагониста прокинетициновых рецепторов первого и второго типа, антагониста брадикининового рецептора первого типа, антагониста меланокортиновых рецепторов MC4R и ингибитора сигнального пути NB-κB, характеризующегося высокой активностью и фармакокинетическими характеристиками, позволяющими использовать данное соединение при топическом применении, для терапии заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи.

Указанный технический результат достигается путем применения соединения бензил (2S)-2-[2-(4-гидроксифенил)ацетиламино]-3-фенил пропаноата (соединение 1)



для предупреждения и/или лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи.

Соединение бензил (2S)-2-[2-(4-гидроксифенил)ацетиламино]-3-фенил пропаноата раскрыто и описано в международной заявке WO 2006101422.

Также настоящее изобретение относится к применению соединения бензил (2S)-2-[2-(4-гидроксифенил)ацетиламино]-3-фенил пропаноата для предупреждения и/или лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи.

Изобретение также включает способ предупреждения и/или лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения 1 по изобретению указанному субъекту. В частных случаях воплощения изобретения субъект представляет собой организм человека или животного.

### Подробное раскрытие изобретения

Получение соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, описано в международной заявке WO 2006101422. В указанной заявке раскрываются фенилсодержащие N-ацильные производные биогенных аминов и аминокислот, обладающие способностью к ингибированию циклооксигеназы и, в свою очередь, обладающие анальгетическими и противовоспалительными свойствами без побочных эффектов, в частности, ulcerогенности и проспазматического действия, способностью потенцировать действие других анальгетиков, обладающих, кроме того, антигипоксическим, антидепрессантным и противопаркинсоническим действием.

В ходе проведения масштабного скрининга фармакологических мишеней соединения 1 неожиданно оказалось, что соединение 1 является ингибитором катепсина S, агонистом каннабиноидных рецепторов первого типа, антагонистом тахикининовых рецепторов первого и второго типа, антагонистом прокинетициновых рецепторов первого и второго типа, антагонистом брадикининового рецептора первого типа, антагонистом меланокортиновых рецепторов MC4R, антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT2B и ингибитором сигнального пути NB-кВ.

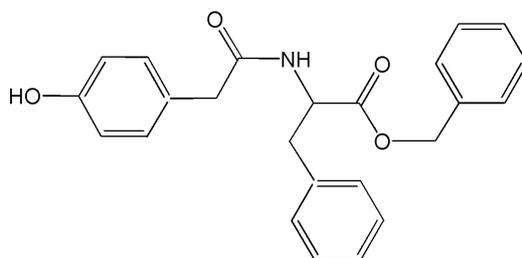
В соответствии со спектром экспериментально определенных терапевтических мишеней соединения 1 были определены показания, в которых применение соединения 1 представлялось наиболее перспективным. Однако в ходе исследования фармакокинетики соединения 1 неожиданно оказалось, что соединение 1 обладает крайне низкой стабильностью в плазме крови животных и человека. Это неожиданное свойство соединения 1 позволяет данному соединению оказывать исключительно местное действие. Таким образом, применение соединения 1 будет безопасно, т.к. не будут возникать никакие системные побочные эффекты, связанные с мультитаргетным действием данного лекарственного препарата.

Таким образом, соединение 1 является новым ингибитором катепсина S, агонистом каннабиноидных рецепторов первого типа, антагонистом тахикининовых рецепторов первого и второго типа, антагонистом прокинетициновых рецепторов первого и второго типа, антагонистом брадикининового рецептора первого типа, антагонистом меланокортиновых рецепторов MC4R, антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT2B и ингибитором сигнального пути NB-кВ, который может применяться для терапии болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника, диареи.

Фармакокинетические параметры, позволяющие использовать данное соединение при топическом применении, обеспечивают высокую безопасность и отсутствие системных эффектов при применении соединения 1.

Термины и определения.

Термин "соединение 1" относится к бензил (2S)-2-[2-(4-гидроксифенил)ацетиламино]-3-фенил пропаноату, также представленному структурной формулой



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

Термин "IC<sub>50</sub>" означает концентрацию тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование фермента или агонистическое или антагонистическое действие.

Термин "AUC" (area under the curve) означает фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения. Математически определяется как интеграл от 0 до ∞ функции концентрации препарата (фармакокинетической кривой) в плазме крови от времени и равен площади фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой.

ческой кривой и осями координат.

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.

Применение соединения 1, являющееся предметом данного изобретения, может использоваться для лечения ожирения, псориаза, болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника, диареи, тошноты и рвоты, а также прочих заболеваний, связанных с активностью катепсина S, каннабиноидных рецепторов первого типа, тахикининовых рецепторов первого и второго типа, прокинетициновых рецепторов первого и второго типа, брадикининового рецептора первого типа, меланокортинового рецепторов MC4R, серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2B</sub> и сигнального пути NB-кВ.

Способ терапевтического применения соединений.

Предмет данного изобретения также включает введение субъекту, нуждающемуся в соответствующем лечении, терапевтически эффективного количества соединения 1 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, комбинированного лечения с другими препаратами и т.п.

Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, может быть введено в организм пациента в любом количестве и любым путем введения, эффективным для лечения или профилактики заболевания. Предпочтительно суточная доза действующего вещества составляет до 5 г на пациента в сутки, наиболее предпочтительно суточная доза составляет 5-500 мг/сутки. Предпочтительно соединение 1 вводят перорально или путем местного нанесения.

После смешения соединения 1 с подходящим фармацевтически приемлемым носителем в желаемой дозировке фармацевтические композиции, составляющие суть изобретения, могут быть введены в организм человека или других животных перорально, парентерально, топически, ингаляционно 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 1 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 случае когда соединение 1 используется как часть режима комбинированной терапии, доза каждого из компонентов комбинированной терапии вводится в течение требуемого периода лечения. Соединения, составляющие комбинированную терапию, могут вводиться в организм пациента как одновременно в виде дозировки, содержащей все компоненты, так и в виде индивидуальных дозировок компонентов.

Фармацевтические композиции (лекарственные средства).

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение 1 по изобретению или его аддукт, гидрат, сольват и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, адъювантов, растворителей и/или наполнителей, таких, которые могут быть введены в организм пациента совместно с соединением, составляющим суть данного изобретения, и которые не влияют на фармакологическую активность этого соединения, а также являются нетоксичными при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Фармацевтические композиции, заявляемые в данном изобретении, содержат соединение 1 данного изобретения совместно с фармацевтически приемлемыми носителями, которые могут включать 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 олигосахарид, а также их производные; 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 скользкие 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 формы - класс фармацевтических композиций, состав которых оптимизирован для определенного пути введения в организм в терапевтически эффективной дозе, например для введения в организм орально, топически, ингаляционно, например в виде ингаляционного спрея, или внутрисосудистым способом, интраназально, подкожно, внутримышечно, а также инфузионным способом в рекомендованных дозировках.

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

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть получены путем смешения соединения 1 с фармацевтически приемлемым носителем.

Так, при получении композиции, например, в форме таблетки соединение 1 смешивают с одним или несколькими фармацевтическими эксципиентами, такими как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, кремнезем, арабийская камедь, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза или аналогичные соединения.

Таблетки могут быть покрыты 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.

Фармацевтическую композицию в форме желатиновой капсулы можно получить, смешивая соединение 1 с фармацевтически приемлемым носителем 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.

Примеры фармацевтических композиций.

Вещество, описанное в данном изобретении, может быть использовано для профилактики и/или лечения болезней человека или животных в виде следующих составов (под "веществом" понимается активный ингредиент 1).

Таблетка I, мг/таблетка: вещество - 3,0; микрокристаллическая целлюлоза - 64,0; карбоксиметилкрахмал натрия - 2,3; магния стеарат - 0,7.

Таблетка II, мг/таблетка: вещество - 30,0; микрокристаллическая целлюлоза - 640,0; карбоксиметилкрахмал натрия - 23,0; магния стеарат - 7,0.

Таблетка III, мг/таблетка: вещество - 3,0; микрокристаллическая целлюлоза - 64,0; карбоксиметилкрахмал натрия - 2,3; магния стеарат - 0,7; оболочка кишечнорастворимая Acryl-EZE® MP - 2,0.

Таблетка IV, мг/таблетка: вещество - 30,0; микрокристаллическая целлюлоза - 640,0; карбоксиметилкрахмал натрия - 23,0; магния стеарат - 7,0; оболочка кишечнорастворимая Acryl-EZE® MP - 20,0.

Таблетка V, мг/таблетка: вещество - 200,0; лактоза Ph. Eur - 182,75; кроскармеллоза натрия - 12,0; кукурузный крахмал (5% w/v паста) - 2,25; стеарат магния - 3,0.

Капсула, мг/капсула: вещество 10,0; лактоза Ph. Eur - 488,5; магния - 1,5.

Состав для инъекций I, мг/100 мл: вещество - 310,0; полиэтиленгликоль-400 - 44,4; динатрия эдетат - 5,0; вода для инъекций - до 100.

Мазь I, г/100 г: вещество - 0,103; токоферол - 0,100; ланетт SX - 10,900; масло касторовое - 11,000; полиэтиленоксид 1500 - 31,906; полисорбат 80 - 4,491; 1,2-пропандиол - 41,500.

Мазь II г/100 г: вещество - 0,103; бутилгидрокситолуол (ионол) - 0,100; ланетт SX - 10,900; масло касторовое - 11,000; полиэтиленоксид 1500 - 31,906; полисорбат 80 - 4,491; 1,2-пропандиол - 41,500.

Мазь III г/100 г: вещество - 0,105; токоферол - 0,100; ланетт SX - 10,900; масло касторовое - 11,000; полиэтиленоксид 1500 - 31,906; полисорбат 80 - 2,225; 1,2-пропандиол - 41,500; спирт этиловый, ректифицированный - 2,260.

Мазь IV, г/100 г: вещество - 0,105; бутилгидрокситолуол (ионол) - 0,100; ланетт SX - 10,900; масло касторовое - 11,000; полиэтиленоксид 1500 - 31,906; полисорбат 80 - 4,491; 1,2-пропандиол - 41,500; спирт этиловый, ректифицированный - 2,260.

Данные составы могут быть приготовлены в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками.

### Примеры

Получение соединения по изобретению.

Получение соединения 1 описано и раскрыто в международной заявке WO 2006101422. В той же заявке описана и раскрыта способность соединения 1 ингибировать активность циклооксигеназ.

Характеристика биологической активности соединения по изобретению.

Биологическая активность соединения 1, являющегося предметом настоящего изобретения, была изучена в различных *in vitro* и *in vivo* экспериментах. В частности, при изучении активности соединения 1 в различных *in vitro* и *in vivo* моделях было показано ингибирующее действие соединения 1 в модели диареи, индуцированной касторовым маслом у мышей. Данное биологическое действие соединения 1 не может быть предсказано или объяснено на основе предшествующих знаний о способности соединения 1 к ингибированию циклооксигеназ.

Исследования биологической активности соединения 1 *in vitro* позволили установить, что соединение 1 является ингибитором фермента катепсина S, агонистом канабиоидного рецептора первого типа, антагонистом тахикининовых рецепторов первого и второго типа, антагонистом прокинетициновых рецепторов первого и второго типа, антагонистом брадикининового рецептора первого типа, антагонистом меланокортиновых рецепторов MC4R и ингибитором сигнального пути NB-кВ. По-видимому, активность соединения 1 в моделях псориаза, а также в различных моделях расстройств желудочно-кишечного тракта связана с действием на вышеуказанные белки.

Пример 1. Исследование влияния соединения 1 на ферментативную активность катепсина S.

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовался человеческий рекомбинантный катепсин S, экспрессированный в *E.coli*. Тестируемые соединения преинкубировали 15 мин при 37°C с ферментом, активность которого определяли по скорости превращения субстрата Z-Phe-Arg-AMC (6 мкМ) методом флуоресцентной спектроскопии (Protein Sci., 1996 Apr, 5(4):789-91).

В результате исследования было установлено, что соединения 1 является ингибитором катепсина S с  $IC_{50}=6,7$  мкМ.

Пример 2. Исследование влияния соединения 1 на активность тахикининового рецептора первого типа (NK1R).

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки U373, экспрессирующие NK1R, которые после преинкубации с агонистом [Sar9, Met(02)11]-SP (1 нМ) инкубировали с соединением 1.

Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Glia, 1992, 6 (2):89-95).

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является антагонистом тахикининового рецептора первого типа с  $IC_{50}=4,1$  мкМ.

Пример 3. Исследование влияния соединения 1 на активность тахикининового рецептора второго типа (NK2R).

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки СНО, экспрессирующие NK2R, которые после преинкубации с агонистом [Nleu10]-NKA-(4-10) (10 нМ) инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994 May 16, 200(3):1512-20).

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является антагонистом тахикининового рецептора второго типа с  $IC_{50}=8,4$  мкМ.

Пример 4. Исследование влияния соединения 1 на активность каннабиноидного рецептора первого типа.

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки СНО, экспрессирующие CB1R, которые инкубировали с тестируемым соединением. В качестве контроля использовали соединение CP55940 (30 нМ). Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом гомогенной время разрешенной флуоресцентной спектроскопии (Mol. Pharmacol., 1995 Sep, 48(3):443-50).

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является агонистом каннабиноидного рецептора первого типа с  $IC_{50}=3,3$  мкМ.

Пример 5. Исследование влияния соединения 1 на активность брадикининового рецептора BRDKB1.

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки СНО, экспрессирующие брадикининовые рецепторы В1, которые после преинкубации с агонистом LysdesArg9-ВК (3 нМ) инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Eur. J. Pharmacol., 2000 Mar, 24, 392(1-2):1-9).

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является антагонистом брадикининовых рецепторов с  $IC_{50}=3,7$  мкМ.

Пример 6. Исследование влияния соединения 1 на активность прокинетициновых рецепторов первого типа (PK1).

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки НЕК-293, экспрессирующие прокинетициновые рецепторы PK1, которые после преинкубации с агонистом PK1 (3 нМ) инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Mol. Pharmacol., 2005 Jun, 67(6):2070-6).

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является антагонистом прокинетицинового рецептора первого типа (PK1) с  $IC_{50}=5,7$  мкМ.

Пример 7. Исследование влияния соединения 1 на активность прокинетициновых рецепторов второго типа (PK2).

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки НЕК-293, экспрессирующие прокинетициновые рецепторы PK2, которые после преинкубации с агонистом PK2 (2 нМ) инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Mol. Pharmacol., 2005 Jun, 67(6):2070-6).

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является антагонистом прокинетицинового рецептора второго типа (PK2) с  $IC_{50}=5,4$  мкМ.

Пример 8. Исследование влияния соединения 1 на активность меланокортиновых рецепторов MC4R.

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки СНО, экспрессирующие меланокортиновый рецептор MC4R, которые после преинкубации с агонистом NDP-alpha-MSH (30 нМ) инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата методом гомогенной времязрешенной флуоресцентной спектроскопии.

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является антагонистом меланокортиновых рецепторов MC4R с  $IC_{50}=7,6$  мкМ.

Пример 9. Исследование влияния соединения 1 на активность серотониновых рецепторов 5-HT2B.

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки СНО, экспрессирующие серотониновые рецепторы 5-HT2B, которые после преинкубации с агонистом серотонином (30 нМ) инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации фосфатидилинозитола методом гомогенной времязрешенной флуоресцентной спектроскопии (Br. J. Pharmacol., 1999 Sep, 128(1):13-20).

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT2B с  $IC_{50}=8,9$  мкМ.

Пример 10. Исследование влияния соединения 1 на активность сигнального пути NF-κB.

Соединение 1 растворяли в ДМСО до концентрации 50 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались человеческие Т лимфоциты линии Jurkat, трансфицированные lacZ-опероном, в котором транскрипция β-галактозидазы находилась под контролем NFAT-1 транскрипционного фактора. Тестируемые соединения преинкубировали с клетками, β-галактозидазную активность клеток определяли по

скорости превращения субстрата FDG (флуоресцеин-ди-β-D-галактопиранозид) флуоресцентной спектрофотометрией.

В результате исследования было установлено, что соединение 1 является ингибитором сигнального пути NF-κB с IC<sub>50</sub>=9,9 мкМ.

Пример 11. Исследование активности соединения 1 на модели болезни Крона у мышей.

Исследование проводили на мышках-самках линии balb/c. Голодавшим в течение 24 ч животным вводили 150 мкл/мышь раствора TNBS в 50% этаноле в ректальное отверстие мыши на глубину 4 см с помощью катетера 3.5 F. Далее мышью переворачивали вверх ногами и держали 60 с. Здоровому контролю (интактным) вводили 150 мкл 50% раствора этанола. Исследование длилось 7 дней. Развитие патологии оценивали по гибели животных.

Таблица 1  
Гибель животных при проведении исследования активности соединения 1 на модели болезни Крона

Группы	Режим введения ХС173 или преднизолона	Доза TNBS, мг/кг	Исходное количество животных в группе	Доля погибших животных, %
Интактная	-	-	10	0
Контроль	-	4.5	10	80
<b>Соединение 1</b> (50 мг/кг)	1 раз в сутки		10	30
Преднизолон (5 мг/кг)	1 раз в сутки		10	80
Преднизолон (10 мг/кг)			10	60

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что введение соединения 1 позволило более чем в 2 раза снизить гибель животных. По выраженности действия соединение 1 превосходит стероидный препарат преднизолон, который снижал летальность на 20-40%.

Пример 12. Исследование активности соединения 1 на модели индометацинового колита у мышей.

Исследование выполняли на крысах-самцах линии Wistar, которым для индукции колита подкожно вводили раствор индометацина в дозе 9 мг/кг 2 дня подряд. Раствор для введения готовили следующим образом: сначала индометацин растворяли в 100% этаноле, затем разводили в 5% растворе NaHCO<sub>3</sub>. На 4-й день после эвтаназии в CO<sub>2</sub>-камере у животных извлекали желудок и кишечник, затем иссекали слепую кишку, от подвздошной кишки и толстого кишечника отрезали по 10 см, а от слепой кишки 5 см для оценки макроскопических повреждений (J. Ethnopharmacol., 2004 Feb, 90(2-3):195-204).

Таблица 2  
Макроскопическая оценка поражения слепой, подвздошной и толстой кишки при тестировании соединения 1 на модели колита, индуцированного введением индометацина, баллы (M±m, n=10)

Группа	Макроскопическая оценка поражения, баллы (Учтены только животные с патологией)			
	Подвздошная кишка	Толстая кишка	Слепая кишка	Общая оценка
Интактные	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Индометацин (9 мг/кг)	5,6±1,2*	1,2±0,3*	1,2±0,4*	8,0±1,3*
<b>Соединение 1</b> (100 мг/кг)	0,6±0,3 &	0,2±0,1 &	0,4±0,2	1,2±0,4*&
Преднизолон (2 мг/кг)	0,6±0,6 &	0,4±0,2	0,3±0,2 &	1,3±0,9 &

Примечание.

\* - Различия статистически значимы относительно интактной группы (p<0,05);

& - различия статистически значимы относительно контрольной группы (p<0,05).

Из табл. 2 видно, что соединение 1 снижало степень поражения кишечника. Таким образом, можно заключить, что соединение 1 оказывает выраженный терапевтический эффект на модели индометацинового колита у мышей.

Пример 13. Исследование активности соединения 1 на модели диареи, индуцированной касторовым маслом у мышей.

Голодавшим в течение 12 ч мышам линии balb/c внутрижелудочно вводили касторовое масло. Затем животных рассаживали по индивидуальным клеткам с дном, застеленным белой бумагой, и засекали

время до начала диареи. Время наблюдения - 4 ч (J. Pharm. Pharmacol., 2015 Feb, 67(2):244-54).

Таблица 3

Время наступления диареи при изучении активности соединения 1 на модели диареи, вызванной касторовым маслом, мин ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Группы	Количество животных в группе	Время наступления диареи, мин
Интактные	10	В течение 4 часов диарея не наступила
Контроль	10	23,00±2,51
<b>Соединение 1</b> (50 мг/кг)	10	42,00±3,43&
Лоперамид (1 мг/кг)	10	56,40±5,14&
Дротаверин (1 мг/кг)	10	43,60±2,61&

Примечание.

& - Различия статистически значимы относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Из табл. 3 видно, что введение соединения 1 увеличило время до наступления диареи в 2 раза. Это дает основание заключить, что соединение 1 оказывает выраженное терапевтическое действие в моделях расстройств желудочно-кишечного тракта.

Пример 14. Исследование активности соединения 1 на модели синдрома раздраженного кишечника.

Влияние на моторику ЖКТ было изучено на модели синдрома раздраженного кишечника на нелинейных мышцах-самцах массой 24-30 г. Животным внутрижелудочно вводили раствор активированного угля (50 мг/мл, в объеме 10 мл/кг) и оценивали скорость (в минутах) продвижения активированного угля по кишечнику животных. Исследуемые соединения вводили однократно внутрижелудочно за 1 ч до введения активированного угля. В качестве препаратов сравнения использовали Дротаверин (6,7 мг/кг), Бускопан (3 мг/кг) и Тримедат (33 мг/кг).

Таблица 4

Результаты исследования влияния соединения 1 на моторику желудочно-кишечного тракта *in vivo*

Группы	Путь введения	N	Скорость эвакуации активированного угля, мин
Интактные	Однократно внутрижелудочно за 1 час до введения активированного угля	30	66,47±3,44
<b>Соединение 1</b> (0,5 мг/кг)		20	89,45±1,9*
<b>Соединение 1</b> (1,5 мг/кг)		20	104,25±5,49*
<b>Соединение 1</b> (5 мг/кг)		30	107,67±3,07*
<b>Соединение 1</b> (10 мг/кг)		10	126,6±3,66*
<b>Соединение 1</b> (15 мг/кг)		30	123,13±5,27*
<b>Соединение 1</b> (50 мг/кг)		30	129,13±3,19*
<b>Соединение 1</b> (150 мг/кг)		30	135,63±2,87*
Дротаверин (6,7 мг/кг)		20	105,85±2,39*
Бускопан (3 мг/кг)		20	73,2±2,87
Тримедат (33 мг/кг)	20	83,65±2,42*	

Из табл. 4 видно, что введение соединения 1 увеличило время эвакуации активированного угля в 2 раза. Это дает основание заключить, что соединение 1 оказывает выраженное спазмолитическое действие.

Пример 15. Исследование стабильности соединения 1 в плазме крови животных и человека.

Соединение 1 в концентрации 1 мкМ инкубировали в течение 24 ч в плазме крови человека и разных видов животных (крысы, мыши, морские свинки, кролики, лошади, собаки, бык, карликовые свиньи)

при 37°C. Аликвоты отбирали во временных точках 0, 0,25, 1, 2, 4, 8 и 24 ч. В случае плазмы крови кроликов и обезьян соединение 1 инкубировали в течение 4 ч, а аликвоты отбирали во временных точках 0, 0,25, 1, 4. После осаждения белков с помощью ацетонитрила образцы анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС для определения концентрации соединения 1. В качестве стабильного контроля использовали Верапамил.

Проведенные исследования показали, что соединение 1 уже через 15 мин практически полностью гидролизует в плазме крови мышей, крыс, кроликов и морских свинок. По остальным видам животных стабильность соединения 1 увеличивается в ряду обезьяна-карликовая свинка-человек-собака. Результаты исследования представлены в табл. 5.

Таблица 5

## Стабильность соединения 1 в плазме крови человека и разных видов животных

Вид животного	Время, ч	Содержание, % от начального		Вид животного	Время, ч	Содержание, % от начального	
		Среднее (n=2)	SD			Среднее (n=2)	SD
Человек	0	100	0,0	Мышь	0	100	0,0
	0,25	85,4	5,1		0,25	0,00	0,0
	1	70,3	0,6		1	0,00	0,0
	2	50,1	4,3		2	0,00	0,0
	4	32,1	3,0		4	0,00	0,0
	8	16,4	2,4		8	0,00	0,0
	24	0,00	2,5		24	0,00	0,0
Собака	0	100	0,0	Крыса	0	100	0,0
	0,25	110	18		0,25	0,00	0,0
	1	79,1	7,2		1	0,00	0,0
	2	80,6	25		2	0,00	0,0
	4	67,2	0,3		4	0,00	0,0
	8	54,1	2,5		8	0,00	0,0
	24	33,8	5,5		24	0,00	0,0
Морская свинка	0	100	0,0	Карликовая свинка	0	100	0,0
	0,25	0,00	0,0		0,25	92,6	0,4
	1	0,00	0,0		1	61,8	0,7
	2	0,00	0,0		2	35,9	1,0
	4	0,00	0,0			15,9	2,5
	8	0,00	0,0		4	2,68	0,5
	24	0,00	0,0			0,15	0,0
Обезьяна	0	100	0,0	Кролик	0	100	0,0
	0,25	38,3	3,2		0,25	0,00	0,0
	1	1,69	0,0		1	0,00	0,0
	4	0,00	0,0		4	0,00	0,0

Таким образом, в ходе исследования была показана низкая стабильность соединения 1 в плазме крови человека и разных видов животных. Это неожиданное свойство соединения 1 позволяет данному соединению оказывать исключительно топическое действие. Таким образом, применение соединения 1 будет безопасно, т.к. не будут возникать никакие системные побочные эффекты связанные с мультитаргетным действием данного лекарственного препарата.

Пример 16. Исследование фармакокинетики соединения 1 в плазме крови животных после перорального введения.

Для подтверждения низкой системной доступности соединения 1 было проведено исследование фармакокинетики и биодоступности соединения 1 после перорального введения крысам в дозе 3 мг/кг. Отбор образцов крови у животных проводили в заданных временных точках течение 24 ч после введения препарата. Содержание соединения 1 в образцах плазмы анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС, предел количественного определения составил 1 нг/мл.

В ходе проведенных исследований соединение 1 не было обнаружено в плазме крови опытных животных.

Пример 17. Исследование влияния хронического перорального введения соединения 1 на массу тела кроликов.

Было изучено влияние 90-дневного, перорального введения соединения 1 в дозах 1,5, 7,5 и 15 мг/кг на массу тела самцов и самок кроликов породы Шиншилла. Общее состояние кроликов, внешний вид, подвижность были на протяжении всего эксперимента удовлетворительны и не различались в опытных и контрольных группах.

Животные, получавшие соединение 1, несколько отставали в приросте массы тела по сравнению с

параллельным контролем. У кроликов-самцов, получавших соединение 1 в дозе 1,5 мг/кг, отставание прироста массы тела отмечено на 4-5 и 9-11 неделях введения; у самцов, получавших препарат в дозе 7,5 мг/кг, - на 4-5 и 10-11 неделях; у самцов, получавших препарат в дозе 15 мг/кг, - на 2, 4-5, 8-11 неделях эксперимента. У самок кроликов на фоне ежедневного внутривенного введения соединения 1 в дозе 1,5 мг/кг отставание прироста массы тела наблюдалось на 5-6 и 9 неделях; на фоне доз 7,5 мг/кг и 15 мг/кг - практически, в течение всего периода введения препарата. В восстановительном периоде отличий в динамике массы тела между контрольными и опытными животными не отмечено. Уменьшение прироста массы тела подопытных животных сопровождалось уменьшением потребления корма и воды.

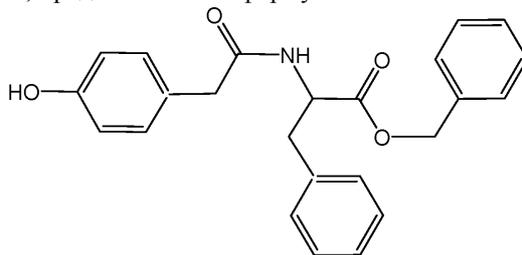
Данные исследования показали, что соединение 1 может также быть эффективным для контроля массы тела и при ожирении.

Таким образом, в ходе проведенных исследований было показано, что соединение 1 является ингибитором катепсина S, агонистом каннабиноидных рецепторов первого типа, антагонистом тахикининовых рецепторов первого и второго типа, антагонистом прокинетициновых рецепторов первого и второго типа, антагонистом брадикининового рецептора первого типа, антагонистом меланокортиновых рецепторов MC4R, антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT2B и ингибитором сигнального пути NB-кВ. Действие на данные терапевтические мишени позволяет соединению 1 оказывать выраженный терапевтический эффект в моделях ожирения, псориаза, болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи. Крайне низкая стабильность соединения 1 в плазме крови животных и человека позволяет исключить возможность возникновения побочных эффектов, которые могли бы возникнуть при системном применении подобного мультитаргетного средства.

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. Применение соединения, представленного формулой



для предупреждения и/или лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи.

2. Способ предупреждения и/или лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, выбранного из болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника и диареи, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, определенного в п.1, указанному субъекту.

