

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291522 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.15(22) Дата подачи заявки
2020.12.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/407* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ
КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МОЗГ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ
КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МОЗГ С ПРИМЕНЕНИЕМ УКАЗАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА

(31) 2019-209932

(32) 2019.11.20

(33) JP

(86) PCT/IB2020/061485

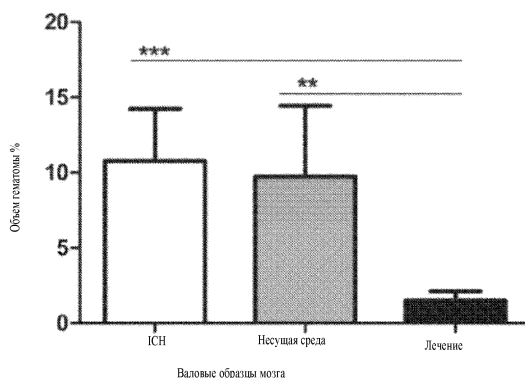
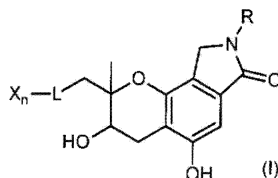
(87) WO 2021/100031 2021.05.27

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Томинага Теидзи, Ниидзума Куниясу
(JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Лекарственное средство, применяемое для лечения или предупреждения кровоизлияния в мозг, включающее в качестве активного ингредиента соединение по формуле (I), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. Предложено лекарственное средство, применяемое для лечения или предупреждения кровоизлияния в мозг, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение по формуле (I) или его приемлемую с медицинской точки зрения соль, сложный эфир или сольват.



A1

202291522

202291522

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574418EA/032

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МОЗГ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МОЗГ С ПРИМЕНЕНИЕМ УКАЗАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг и к способу лечения или предупреждения кровоизлияния в мозг с помощью этого лекарственного средства.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Кровоизлияние в мозг представляет собой общий термин для симптомов, при которых кровоизлияние возникает при разрыве кровеносного сосуда в головном мозге, и может быть разделено на внутримозговые кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния и т. п., в зависимости от места кровоизлияния. Кровь, вытекающая из кровеносного сосуда, образует гематому, которая может непосредственно повредить головной мозг, а образование отека повышает давление в головном мозге, что может привести к повреждению головного мозга путем сдавления. Не существует установленного эффективного медикаментозного метода лечения кровоизлияний в мозг, и были приняты такие подходы, как удаление гематомы в головном мозге хирургическим путем.

[0003] Однако соединения SMTP (*Stachybotrys microspora* трипренилфенол) представляют собой группу соединений, имеющих трипренилфенольный скелет, продуцируемый мицелиальными грибами, и, как известно, обладают эффектами стимуляции тромболиза и эффектами ингибирования ангиогенеза в соответствии с JP 2004-224737 A, JP 2004-224738. A и WO 2007/111203. Что касается эффектов, способствующих тромболизису, согласно FEBS Letter 1997; 418:58-62, соединения SMTP приводят к конформационному изменению плазминогена, и в результате предполагается, что механизм действия соединений SMTP заключается в том, что чувствительность плазминогена к t-РА и связывание плазминогена с тромбозами и тому подобное увеличиваются, чтобы способствовать растворению тромбов. Кроме того, согласно J Biol Chem 2014; 289:35826-35838, соединения SMTP также показали отличные противовоспалительные эффекты.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ПРОБЛЕМА, РЕШАЕМАЯ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

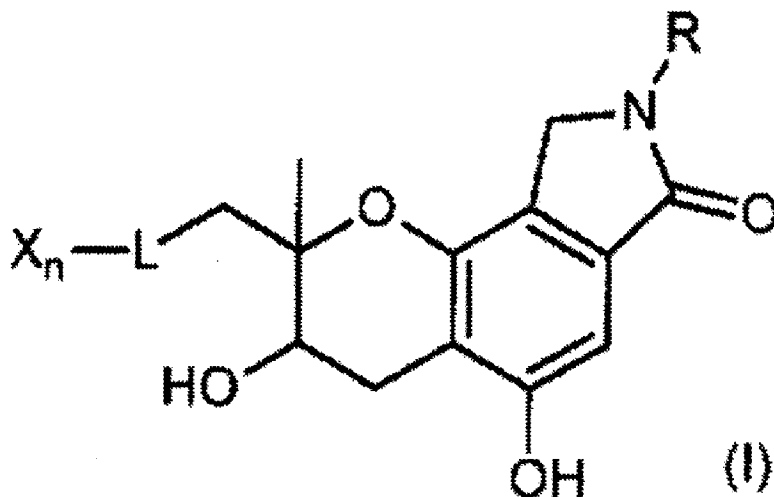
[0004] Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват оказывает влияние на лечение или профилактику кровоизлияний в мозг. Поскольку до настоящего времени не существовало эффективного лекарственного способа лечения кровоизлияний в мозг, примечательно, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват проявляет эффект при лечении или профилактике кровоизлияний в мозг.

[0005] JP 2004-224737 A, JP 2004-224738 A, WO 2007/111203, FEBS Letter 1997; 418:58-62 и J Biol Chem 2014; 289:35826-35838 не описывают и не предполагают действия соединений, представленных формулой (I), на кровоизлияния в мозг.

[0006] Проблема, решаемая вариантами осуществления согласно настоящему изобретению, заключается в обеспечении лекарственного средства, обладающего превосходным терапевтическим или профилактическим действием при кровоизлияниях в мозг, и нового терапевтического или профилактического способа при кровоизлияниях в мозг.

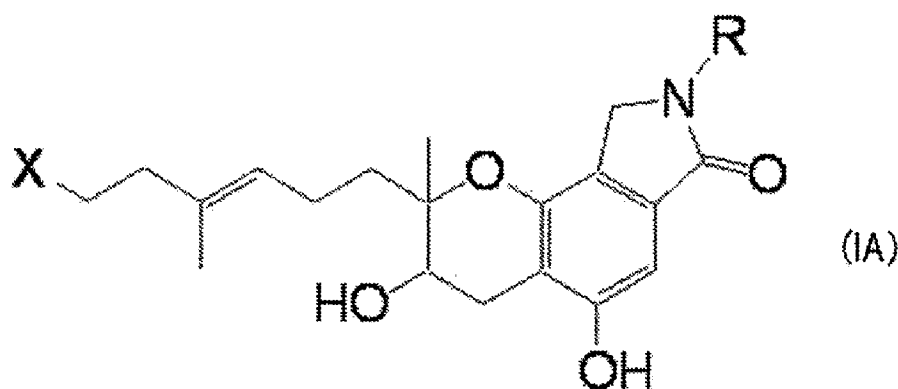
СРЕДСТВА РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

[0007] Средства для решения проблемы, описанной выше, включают следующие аспекты. <1> Лекарственное средство, применяемое для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг, включающее соединение по формуле (I), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват в качестве активного ингредиента:

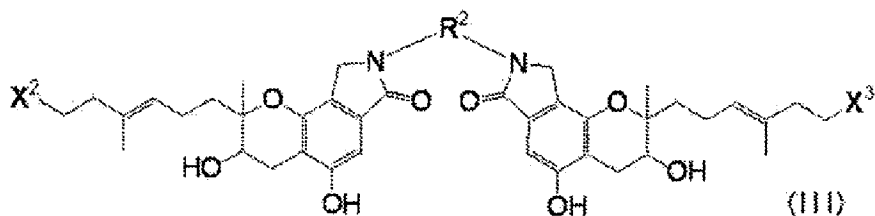
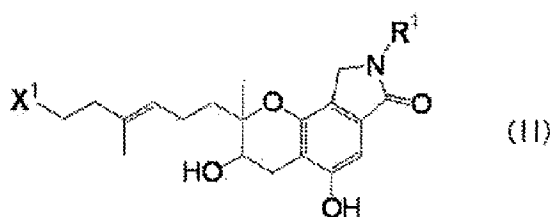


[Формула 1]

где в формуле (I) L представляет собой алифатическую углеводородную группу, содержащую от 4 до 10 атомов углерода, X представляет собой гидроксильную группу или карбоксильную группу, n равно целому числу от 0 до 2, а R представляет собой атом водорода или заместитель, имеющий молекулярную массу 1000 или менее. <2> Лекарственное средство в соответствии с <1>, отличающееся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение по формуле (IA), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват: [Формула 2]



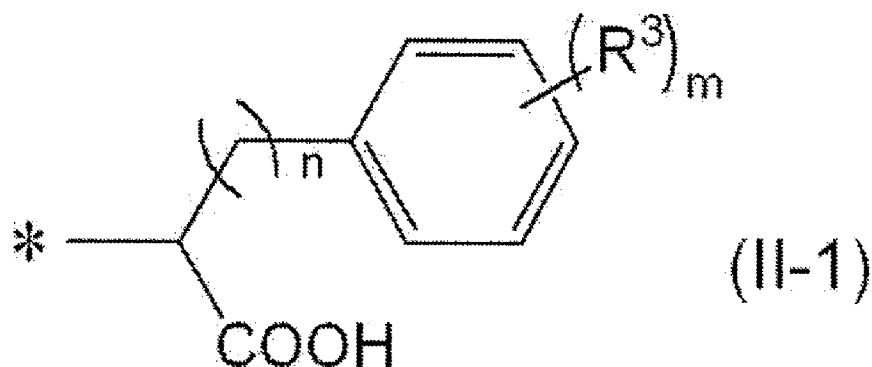
и в формуле (IA) X представляет собой $-\text{CHY}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Z}$, Y и Z, каждый независимо, представляют собой -H или -OH или вместе образуют простую связь, и R представляет собой атом водорода или заместитель, имеющий молекулярную массу 1000 или менее. <3> Лекарственное средство в соответствии с любым из <1> или <2>, отличающееся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение по формуле (II) или по формуле (III), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват:



[Формула 3]

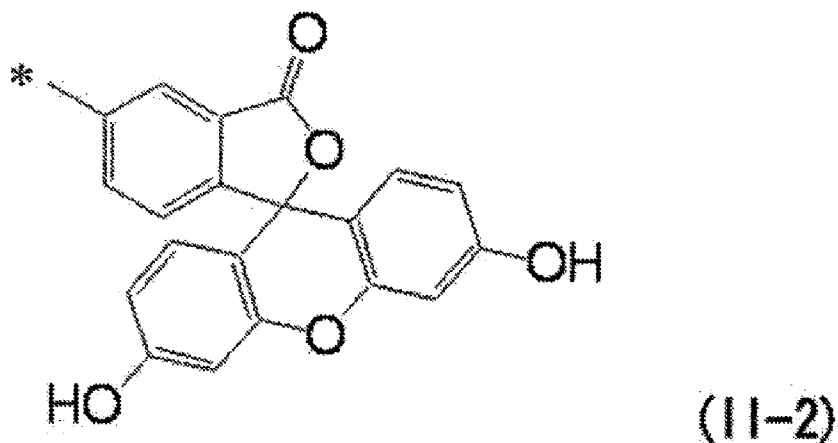
в формуле (II) или формуле (III), X^1 , X^2 и X^3 , каждый независимо, представляют собой $-\text{CHY}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Z}$, Y и Z, каждый независимо, представляют собой -H или -OH или вместе образуют простую связь, и R^1 представляет собой любой из следующих (A) - (D): (A) остаток, полученный путем удаления одной аминогруппы из аминосоединения, выбранного из группы, состоящей из природных аминокислот, D-изомеров природных аминокислот и соединений, полученных путем замещения по меньшей мере одной карбоксильной группы атомом водорода, гидроксильной группой или гидроксиметильной группы в природных аминокислотах и D-изомерах природных аминокислот (однако это исключает $-(\text{CH})_2-\text{OH}$) (B) ароматическую группу, имеющую по меньшей мере одну группу, выбранную из группы, состоящей из карбоксильной группы, гидроксильной группы, группы сульфоновой

кислоты и вторичной аминогруппы в качестве заместителя или части заместителя, или ароматическую группу, содержащую вторичную аминогруппу и необязательно содержащая атом азота (C) остаток ароматической аминокислоты по формуле (II-1), приведенной ниже, (в формуле каждый из R^3 независимо и необязательно представляет собой заместитель и, если присутствует, представляет собой гидроксильную группу, карбоксильную группу или 1-5 алкильную группу, n равно целому числу 0 или 1, m равно целому числу от 0 до 5, и $*$ представляет собой сайт связывания



[Формула 4]

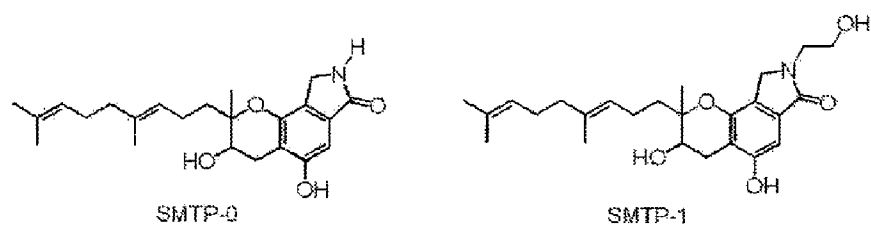
(D) заместитель, представленный $-L^1-L^2-R^4$ (в формуле L^1 представляет собой связующую группу, которая представляет собой алкеновую группу с 1-4 атомами углерода, имеющую карбоксильную группу, L^2 представляет собой связующую группу, представленную $-NH-C(=O)-$ или $-NH-C(=S)-NH-$, и R^4 представляет собой 9-флуоренилалкоксигруппу, содержащую от 1 до 3 углеродных алкоксигрупп, или полигетероциклическую группу по формуле (II-2), приведенной ниже, (в формуле (II-2), $*$ обозначает сайт связывания):



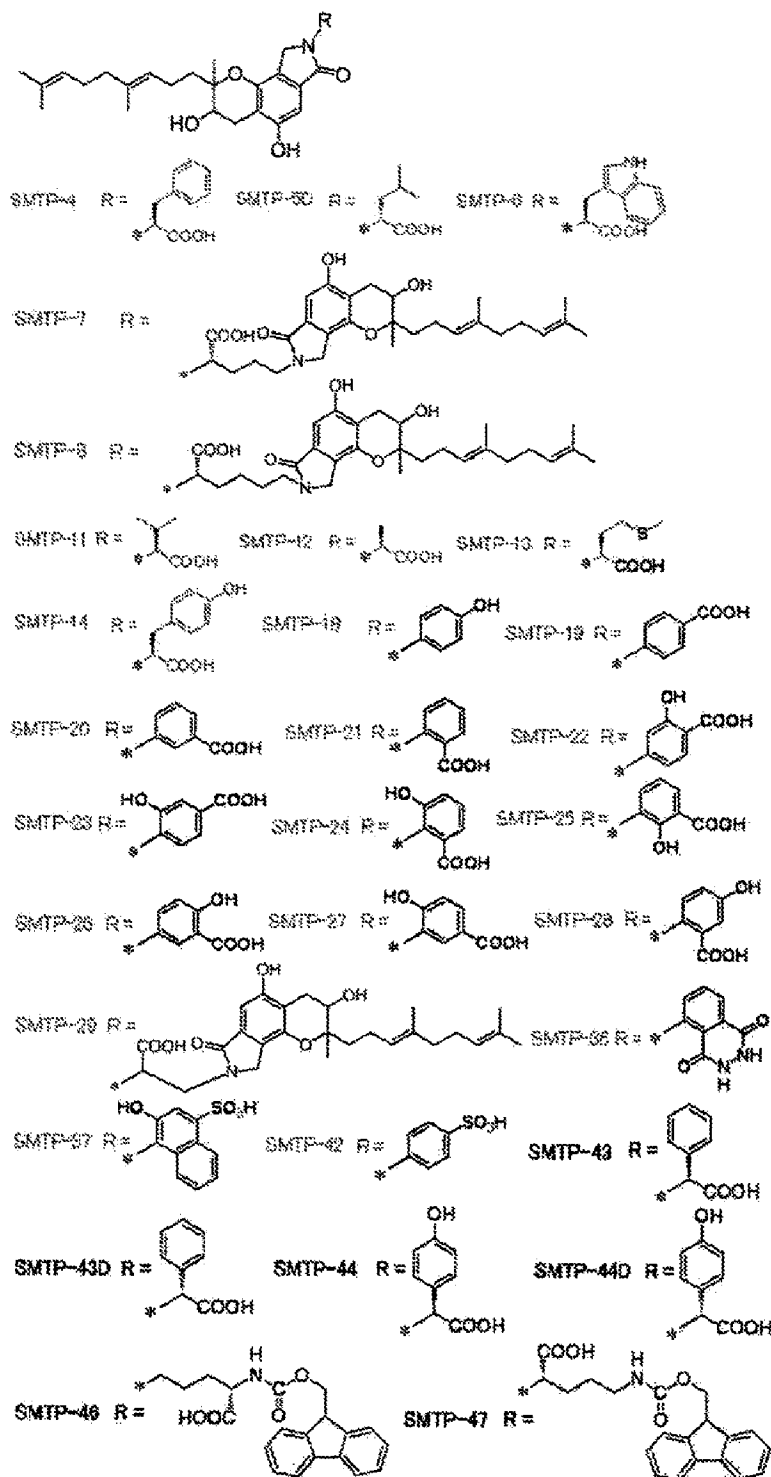
[Формула 5]

и R^2 представляет собой остаток, полученный удалением двух аминогрупп из аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из: природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, D-изомеров природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, соединений, в которых по крайней мере одна карбоксильная группа находится в природной аминокислоте, имеющей две аминогруппы, или D-изомере

природной аминокислоты, имеющей две аминогруппы, заменены атомом водорода, гидроксильной или гидроксиметильной группой, и соединений, представленных $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (n равно целому числу от 0 до 9) и $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_m-\text{S}_p-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NH}_2$ (m , p и q , каждый независимо, равны целым числам от 0 до 9). <4> Лекарственное средство в соответствии с любым из <1>-<3>, отличающееся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из SMTP-0 ниже, SMTP-1 ниже, SMTP-4 ниже, SMTP-5D ниже, SMTP-6 ниже, SMTP-7 ниже, SMTP-8 ниже, SMTP-11-14 ниже, SMTP-18-29 ниже, SMTP-36 ниже, SMTP -37 ниже, SMTP-42 ниже, SMTP-43 ниже, SMTP-43D ниже, SMTP-44 ниже, SMTP-44D ниже, SMTP-46 ниже и SMTP-47 ниже, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват:



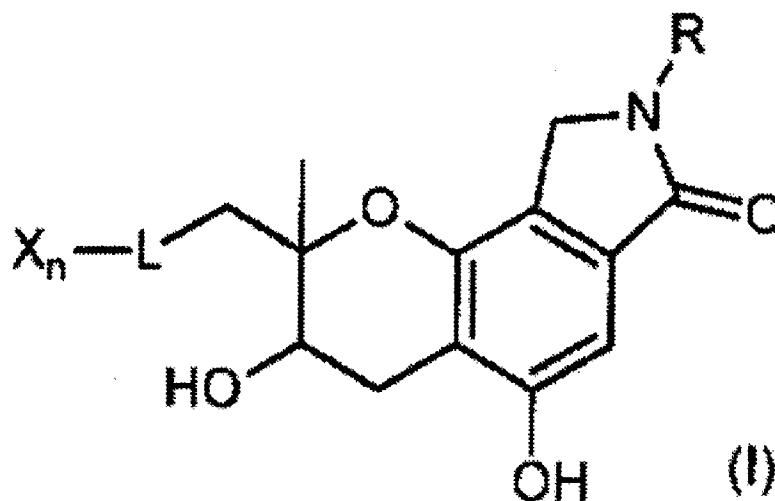
[Формула 6]



[Формула 7]

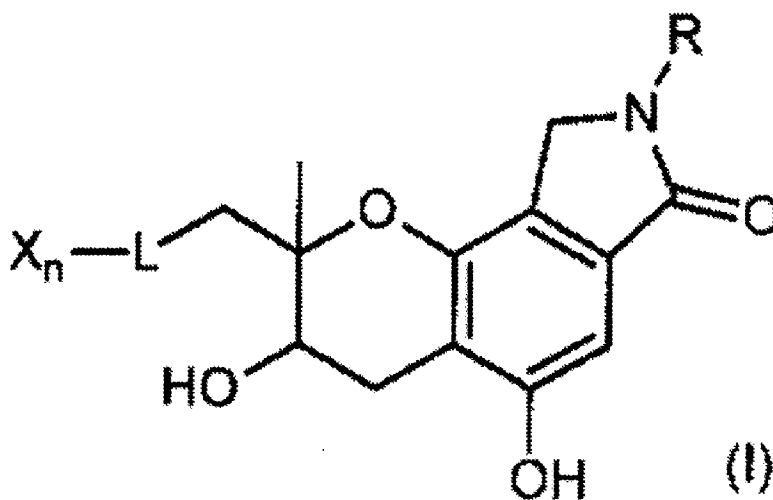
и в формуле * представляет сайт связывания. < 5 > Лекарственное средство в соответствии с < 4 >, отличающееся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват включает SMTP-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. < 6 > Лекарственное средство в соответствии с любым из < 1 >-< 5 >, отличающееся тем, что кровоизлияние в мозг представляет собой внутримозговое кровоизлияние. < 7 > Лекарственное средство в соответствии с любым из < 1 >-< 6 >, вводимое интрацеребрально.

[0008] <8> Способ лечения кровоизлияния в мозг у субъекта, страдающего кровоизлиянием в мозг, включающий введение субъекту соединения по формуле (I), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата в количестве, эффективном для лечения кровоизлияния в мозг:



[Формула 8]

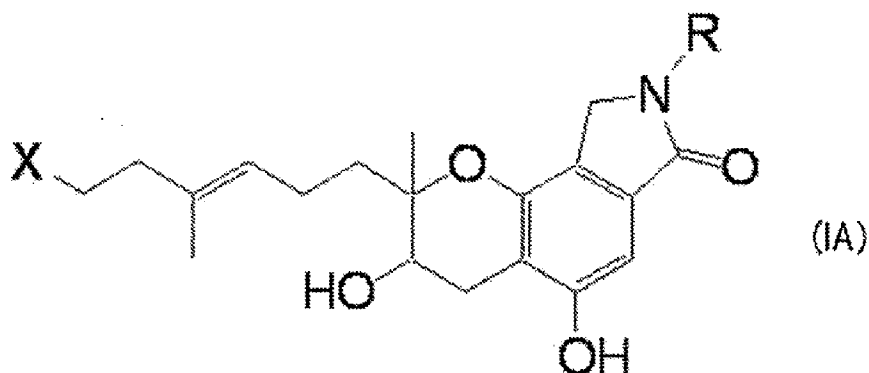
где в формуле (I) L представляет собой алифатическую углеводородную группу, содержащую от 4 до 10 атомов углерода, X представляет собой гидроксильную группу или карбоксильную группу, n равно целому числу от 0 до 2, а R представляет собой атом водорода или заместитель, имеющий молекулярную массу 1000 или менее. <9> Способ профилактики кровоизлияния в мозг у субъекта, имеющего риск развития кровоизлияния в мозг, включающий введение субъекту соединения по формуле (I), указанной ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата в количестве, эффективном для профилактики кровоизлияния в мозг:



[Формула 9]

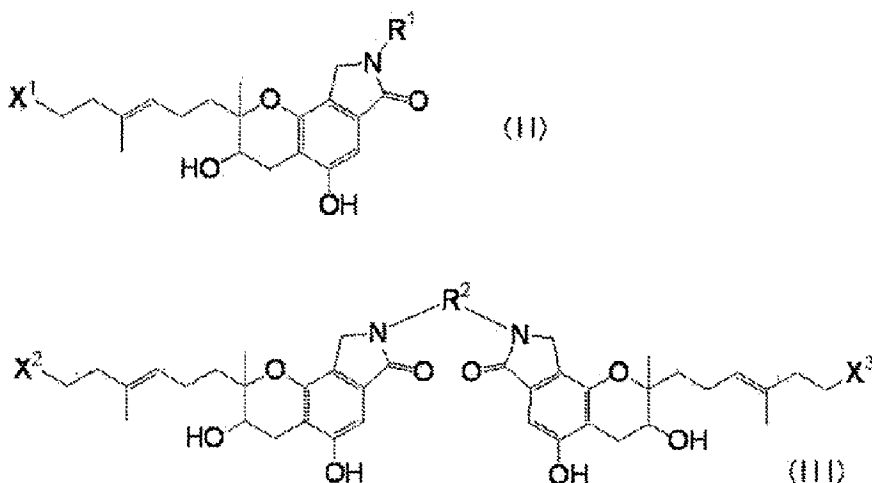
где в формуле (I) L представляет собой алифатическую углеводородную группу, содержащую от 4 до 10 атомов углерода, X представляет собой гидроксильную группу или

карбоксильную группу, n равно целому числу от 0 до 2, а R представляет собой атом водорода или заместитель, имеющий молекулярную массу 1000 или менее. <10> Способ в соответствии с <8> или <9>, отличающийся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение по формуле (IA), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или его сольват:



[Формула 10]

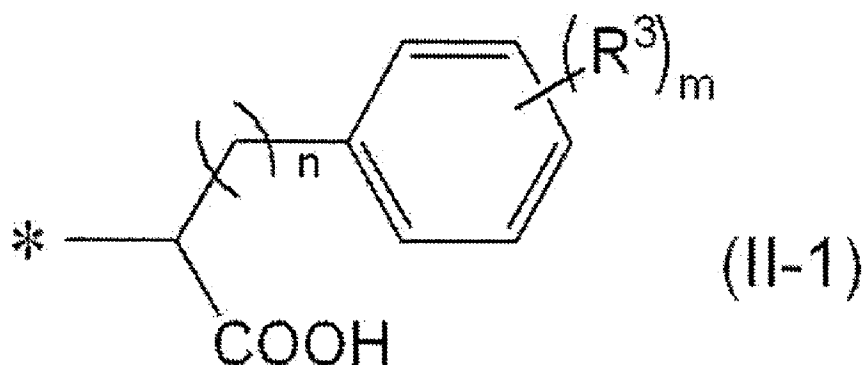
и в формуле (IA) X представляет собой $-\text{CHY}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Z}$, Y и Z, каждый независимо, представляют собой -H или -OH или вместе образуют простую связь, и R представляет собой атом водорода или заместитель, имеющий молекулярную массу 1000 или менее. <11> Способ в соответствии с любым из <8>-<10>, отличающийся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение по формуле (II) или формуле (III), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват:



[Формула 11]

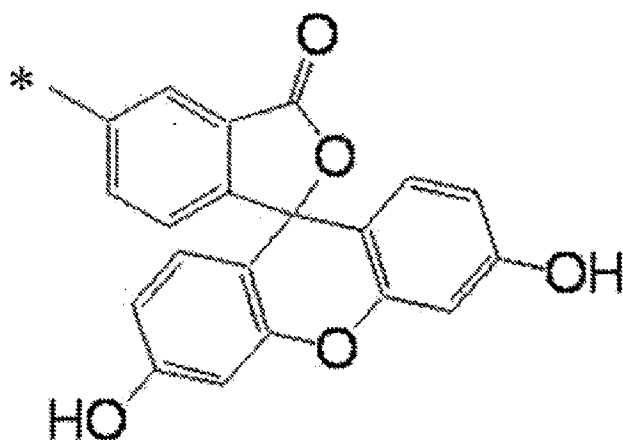
в формуле (II) или формуле (III), X^1 , X^2 и X^3 , каждый независимо, представляют собой $-\text{CHY}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Z}$, Y и Z, каждый независимо, представляют собой -H или -OH или вместе образуют простую связь, и R^1 представляет собой любой из следующих (A)-(D): (A) остаток, полученный путем удаления одной аминогруппы из аминосоединения, выбранного

из группы, состоящей из природных аминокислот, D-изомеров природных аминокислот и соединений, полученных путем замещения по меньшей мере одной карбоксильной группы атомом водорода, гидроксильной группой или гидроксиметильной группы в природных аминокислотах и D-изомерах природных аминокислот (однако это исключает $-(CH)_2-OH$) (B) ароматическую группу, имеющую по меньшей мере одну группу, выбранную из группы, состоящей из карбоксильной группы, гидроксильной группы, группы сульфоновой кислоты и вторичной аминогруппы в качестве заместителя или части заместителя, или ароматическую группу, содержащую вторичную аминогруппу и необязательно содержащую атом азота (C) остаток ароматической аминокислоты по формуле (II-1) (в формуле каждый из R^3 независимо и необязательно представляет собой заместитель и, если присутствует, представляет собой гидроксильную группу, карбоксильную группу или 1-5 алкильную группу, n равно целому числу 0 или 1, m равно целому числу от 0 до 5, и * представляет собой сайт связывания)



[Формула 12]

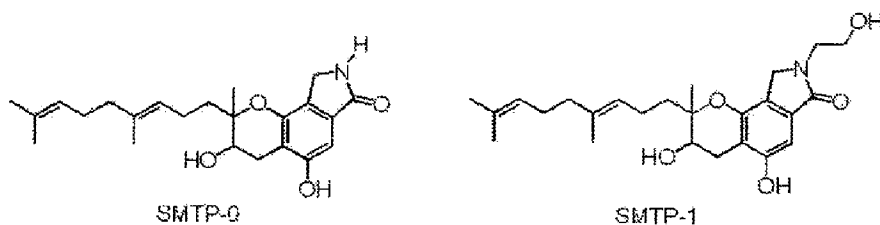
(D) заместитель, представленный $-L^1-L^2-R^4$ (в формуле L^1 представляет собой связующую группу, которая представляет собой алкеновую группу с 1-4 атомами углерода, имеющую карбоксильную группу, L^2 представляет собой связующую группу, представленную $-NH-C(=O)-$ или $-NH-C(=S)-NH-$, и R^4 представляет собой 9-флуоренилалкоксигруппу, содержащую от 1 до 3 углеродных алкоксигрупп, или полигетероциклическую группу по формуле (II-2), приведенной ниже, (в формуле (II-2), * обозначает сайт связывания):



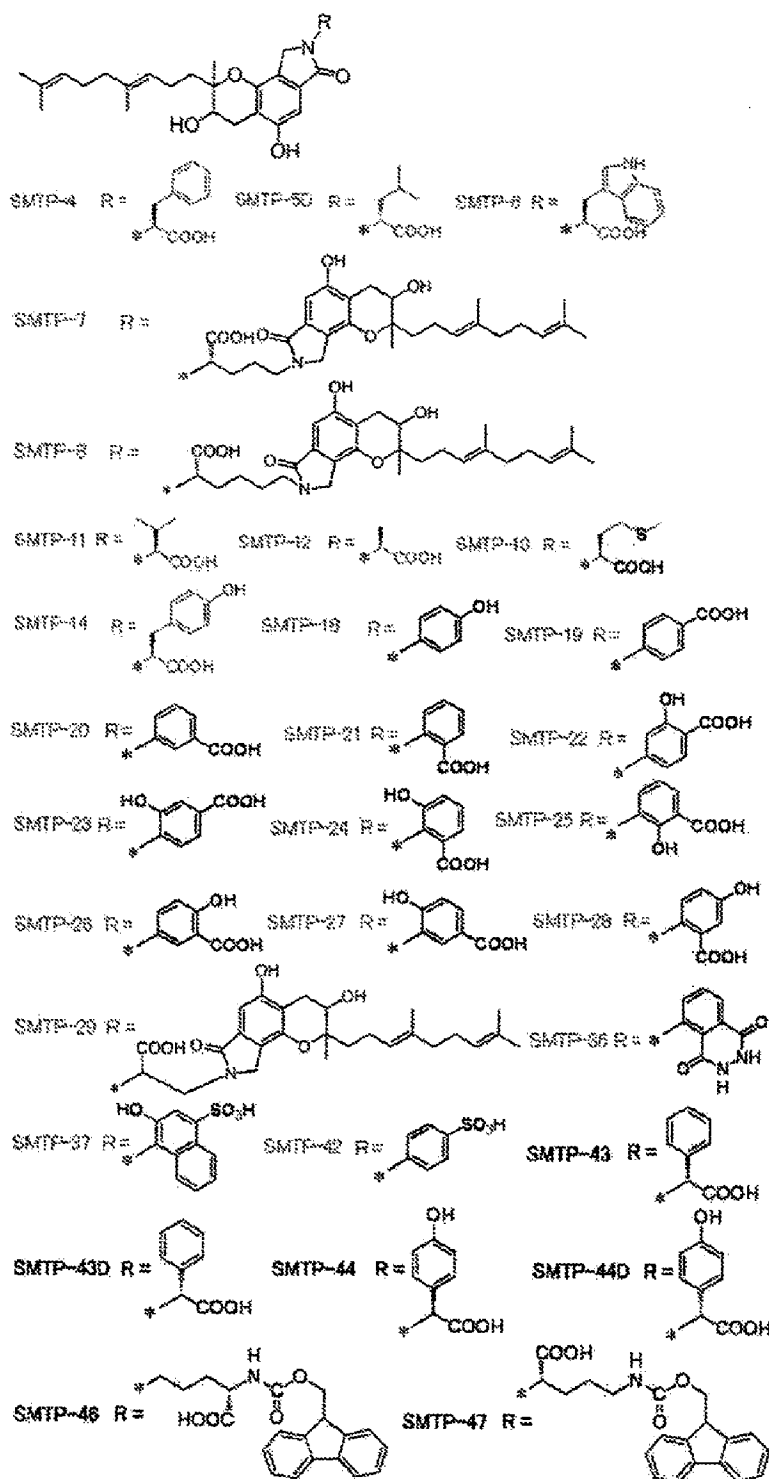
(II-2)

[Формула 13]

и R^2 представляет собой остаток, полученный удалением двух аминогрупп из аминсоединения, выбранного из группы, состоящей из: природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, D-изомеров природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, соединений, в которых по крайней мере одна карбоксильная группа находится в природной аминокислоте, имеющей две аминогруппы, или D-изомере природной аминокислоты, имеющей две аминогруппы, заменены атомом водорода, гидроксильной или гидроксиметильной группой, и соединений, представленных $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_n-NH_2$ (n равно целому числу от 0 до 9) и $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_m-S_p-(CH_2)_q-CH(COOH)-NH_2$ (m , p и q , каждый независимо, равны целым числам от 0 до 9). <12> Способ в соответствии с любым из <8>-<11>, отличающийся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из SMTP-0, приведенной ниже, SMTP-1 ниже, SMTP-4 ниже, SMTP-5D ниже, SMTP-6 ниже, SMTP-7 ниже, SMTP-8 ниже, SMTP-11-14 ниже, SMTP-18-29 ниже, SMTP-36 ниже, SMTP -37 ниже, SMTP-42 ниже, SMTP-43 ниже, SMTP-43D ниже, SMTP-44 ниже, SMTP-44D ниже, SMTP-46 ниже и SMTP-47 ниже, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват :



[Формула 14]



[Формула 15]

и в формуле * представляет сайт связывания. <13> Способ в соответствии с <12>, отличающийся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват включает SMTP-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. <14> Способ в соответствии с любым из <8>-<13>, отличающийся тем, что кровоизлияние в мозг представляет собой внутримозговое кровоизлияние. <15> Способ в соответствии с любым из <8>-<14>, отличающийся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или

сольват вводят интрацеребрально.

[0009] <16> соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват, предназначенные для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг. <17> Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват для применения в соответствии с <16>, причем соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение по формуле (IA) или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. <18> Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват для применения в соответствии с <16> или <17>, причем соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение по формуле (II) или по формуле (III) или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. <19> Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват для применения в соответствии с любым из <16>-<18>, причем соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из SMTP-0, SMTP-1, SMTP-4, SMTP-5D, SMTP-6, SMTP-7, SMTP-8, SMTP-11-14, SMTP-18-29, SMTP-36, SMTP-37, SMTP-42, SMTP-43, SMTP-43D, SMTP-44, SMTP-44D, SMTP-46 и SMTP -47, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата. <20> Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват для применения в соответствии с <19>, причем соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой SMTP-7 или фармацевтически его приемлемую соль, сложный эфир или сольват. <21> Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват для применения в соответствии с любым из <16>-<20>, причем кровоизлияние в мозг представляет собой внутримозговое кровоизлияние. <22> Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват для применения в соответствии с любым из <16>-<21>, причем соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват вводят интрацеребрально.

[0010] <23> Применение соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата в производстве фармацевтического препарата для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг. <24> Применение согласно <23>, отличающееся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение по формуле (IA) или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. <25> Применение согласно <23> или <24>, отличающееся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение по формуле (II) или по формуле (III) или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. <26> Применение в соответствии с любым из <23>-<26>, отличающееся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая

соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из SMTP-0, SMTP-1, SMTP-4, SMTP-5D, SMTP-6, SMTP-7, SMTP-8, SMTP-11-14, SMTP-18-29, SMTP-36, SMTP-37, SMTP-42, SMTP-43, SMTP-43D, SMTP-44, SMTP-44D, SMTP-46 и SMTP-47, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. <27> Применение в соответствии с <26>, отличающееся тем, что соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват включает SMTP-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват. <28> Применение в соответствии с любым из <23>-<27>, отличающееся тем, что кровоизлияние в мозг представляет собой внутримозговое кровоизлияние. <29> Применение в соответствии с любым из <23>-<28>, отличающееся тем, что фармацевтическое средство представляет собой фармацевтическое средство для внутримозгового введения.

ЭФФЕКТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения возможно обеспечить лекарственное средство, обладающее превосходным терапевтическим или профилактическим действием в отношении кровоизлияния в мозг, и новое применение в качестве фармацевтического средства соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] [ФИГ. 1А] Фотографии срезов головного мозга в тесте с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 1В] Фотографии срезов головного мозга в тесте с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 1С] Фотографии срезов головного мозга в тесте с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 2] График, иллюстрирующий пропорцию объема гематомы к общему объему головного мозга в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 3А] Фотографии окрашивания срезов головного мозга голубым красителем Эванса в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 3В] Фотографии окрашивания срезов головного мозга голубым красителем Эванса в тесте с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 3С] Фотографии окрашивания срезов головного мозга голубым красителем Эванса в тесте с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 3D] Фотографии окрашивания срезов головного мозга голубым красителем Эванса в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 4] График, иллюстрирующий площадь поверхности области, окрашенной голубым красителем Эванса, во всем образце мозга в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 5] График, иллюстрирующий концентрацию окрашивания голубым красителем Эванса во всем образце мозга в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 6] МРТ-изображения головного мозга, показывающие гематомы в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 7] График, иллюстрирующий процентное соотношение объема гематомы на МРТ-изображении в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг

животного. [ФИГ. 8] График, иллюстрирующий хронологическое изменение соотношения объемов (%) гематомы на МРТ-изображении в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 9] МРТ-изображения головного мозга, показывающие отек в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 10] График, иллюстрирующий процентное соотношение объема гематомы на МРТ-изображении в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 11] Диаграммы, иллюстрирующие путь крыс в тесте лабиринта Барнса с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 12] График, иллюстрирующий время, которое требуется крысе, чтобы добраться до ящика для побега в тесте лабиринта Барнса с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 13] График, иллюстрирующий количество отверстий, в которых крыса по ошибке оставалась, пока не оказалась в ящике для побега в тесте лабиринта Барнса с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 14] График, иллюстрирующий хронологическое изменение времени, которое требуется крысе, чтобы добраться до ящика для побега в тесте лабиринта Барнса с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 15] График, иллюстрирующий хронологическое изменение количества нор, в которых крыса по ошибке оставалась, пока не оказалась в ящике для побега в тесте лабиринта Барнса с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 16] График, иллюстрирующий оценку для каждой группы крыс в тесте ходьбы по кабелю в локальной сети с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 17] Изображения окрашивания гематоксилин-эозином (HE) срезов головного мозга в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 18] График, иллюстрирующий площадь поверхности гематомы на изображении с окрашиванием гематоксилином-эозином (HE) срезов головного мозга в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 19] Двойное окрашивание срезов головного мозга с помощью красителя Luxol Fast Blue и красителя крезилвиолет в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 20] График, иллюстрирующий плотность миелина (среднее значение миелина как на ипсилатеральной, так и на контралатеральной стороне места инъекции коллагеназы в белом веществе) изображений с двойным окрашиванием срезов головного мозга помощью красителя Luxol Fast Blue и красителя крезилвиолет в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 21] График, иллюстрирующий плотность миелина (значение для каждого в центре белого вещества) изображений с двойным окрашиванием с помощью красителя Luxol Fast Blue и красителя крезилвиолет срезов головного мозга в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 22] Изображения срезов головного мозга, окрашенных с помощью антител к расщепленной каспазе-3, в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 23] Изображения срезов головного мозга, окрашенных с помощью антител к расщепленной каспазе-3, в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 24] График, представляющий количество иммунопозитивных клеток на 100 мкм² в изображениях срезов головного мозга, окрашенных антителом к расщепленной каспазе-3, в тесте с

применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 25] Изображения срезов головного мозга, окрашенные с помощью антител против GFAP, в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 26] Изображения срезов головного мозга, окрашенные с помощью антител против GFAP, в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 27] График, показывающий количество иммунопозитивных клеток на 100 мкм² в изображениях срезов головного мозга, окрашенных с помощью антител против GFAP, в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 28] Изображения срезов головного мозга, окрашенные с помощью анти-Iba-1-антитела, в тесте с применением модели кровоизлияния в мозг животного. [ФИГ. 29] Изображения срезов головного мозга, окрашенные с помощью анти-Iba-1-антитела, в тесте с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг. [ФИГ. 30] График, представляющий количество иммунопозитивных клеток на 100 мкм² в изображениях срезов головного мозга, окрашенных с помощью анти-Iba-1-антитела, в тесте с применением модели животного с кровоизлиянием в мозг.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Содержание настоящего изобретения будет подробно описано ниже. Описание требований к конфигурации, перечисленных ниже, может быть основано на репрезентативных аспектах настоящего изобретения, но настоящее изобретение не ограничивается такими аспектами. В числовых диапазонах, указанных поэтапно в настоящем описании, верхнее предельное значение или нижнее предельное значение, указанное в одном числовом диапазоне, может быть заменено верхним предельным значением или нижним предельным значением другого числового диапазона, указанного поэтапно. Кроме того, в числовых диапазонах, указанных в настоящем описании, верхнее предельное значение или нижнее предельное значение этого числового диапазона могут быть заменены значением, приведенным в примерах.

[0014] Кроме того, при наличии множества субстанций, соответствующих каждому компоненту в композиции лекарственного средства или подобного в настоящем описании, количество каждого ингредиента в композиции означает общее количество множества субстанций, соответствующих каждому компоненту. присутствует в композиции, если не указано иное. Кроме того, в обозначениях групп (групп атомов) в настоящей Спецификации обозначения, в которых не описаны замещения и отсутствия замещения, также включают в себя как обозначения, в которых отсутствуют заместители, так и обозначения, которые имеют заместители.

[0015] Кроме того, термин «этап» в настоящей Спецификации включает не только независимые этапы, но также и случаи, когда этап нельзя четко отличить от другого этапа, при условии, что намеченная цель этого этапа достигнута. Кроме того, в настоящем раскрытии «мас. %» и «вес. %» являются синонимами, а «массовые части» и «весовые части» являются синонимами.

[0016] Кроме того, в настоящем раскрытии комбинация двух или более предпочтительных вариантов осуществления является более предпочтительным вариантом

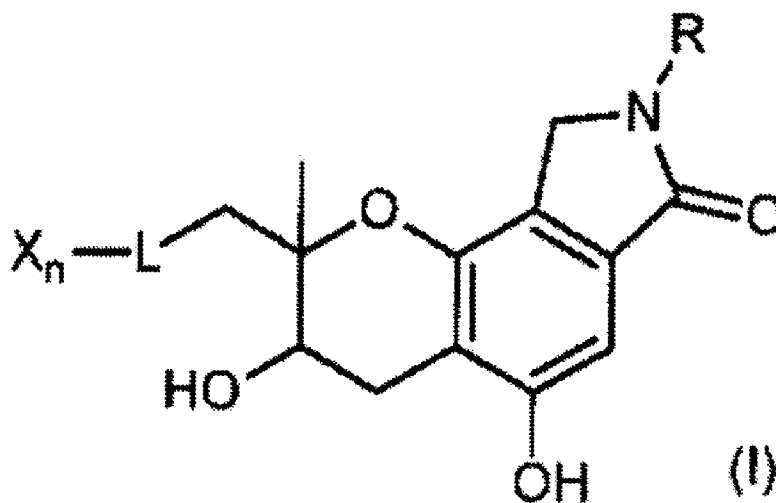
осуществления.

[0017] Настоящее изобретение будет подробно описано ниже. (Лекарственное средство) Лекарственное средство согласно настоящему изобретению представляет собой лекарственное средство, применяемое для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг, включающее соединение по формуле (I), приведенной выше, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват в качестве активного ингредиента. В данном документе фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват соединения по формуле (I), приведенной выше, могут быть получены из соединения по формуле (I) обычным способом. Следовательно, если в приведенном ниже описании специально не указано иное, описание каждой соли, сложного эфира или сольвата опущено, а описание «соединения по формуле (I)» таким же образом применяется к «фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или сольвату соединения по формуле (I)».

[0018] <Соединение формулы (I)>

Лекарственное средство согласно настоящему описанию изобретения содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

[0019]



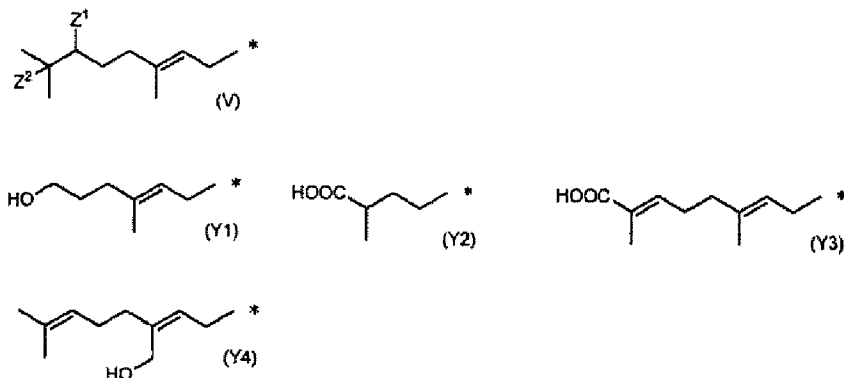
[Формула 16]

В формуле (I) L представляет собой алифатическую углеводородную группу, содержащую от 4 до 10 атомов углерода, X представляет собой гидроксильную группу или карбоксильную группу, n равно целому числу от 0 до 2, а R представляет собой атом водорода или заместитель, имеющий молекулярную массу 1000 или менее.

[0020] Алифатическая углеводородная группа с 4-10 атомами углерода, представленная L, может быть любой из линейной, разветвленной или циклической. Кроме того, она может включать ненасыщенные связи. Среди них предпочтительной является алифатическая углеводородная группа, которая может содержать линейные или разветвленные ненасыщенные связи. L представляет собой n+1-валентную группу. В

формуле (I) группа, представленная $-L-X_n$, предпочтительно представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из формулы (V) и формул (Y1)-(Y4), приведенных ниже. В формулах (V) и (Y1)-(Y4) * представляет собой сайт связывания с атомом углерода (атом углерода, с которым связан L), соседним с кислородсодержащим кольцом в формуле (I).

[0021]



[Формула 17]

[0022] В формуле (V) каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой атом водорода или гидроксильную группу или вместе образуют простую связь.

[0023] С точки зрения уменьшения гематом и отека, описанных ниже, заместитель с молекулярной массой 1000 или менее в R формулы (I) предпочтительно представляет собой заместитель с молекулярной массой 900 или менее, более предпочтительно заместитель с молекулярной массой 800 или менее, и более предпочтительно заместитель с молекулярной массой 700 или менее.

[0024] Примером R в формуле (I) является α -аминокислота (в этом случае атом азота, связанный с R, соответствует α -аминогруппе α -аминокислоты). α -Аминокислота конкретно не ограничена и может быть природной аминокислотой или неприродной аминокислотой. Кроме того, это может быть производное аминокислоты, в котором заместитель включен в природную аминокислоту. Кроме того, когда α -аминокислота имеет две или более аминогрупп, любая аминогруппа может быть удалена. Кроме того, примеры R включают аминсахар, гетероциклическую группу и т. п.

[0025] Среди них α -аминокислота предпочтительно представляет собой фенилаланин или фенилглицин, который может иметь по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из природных аминокислот, D-изомеров природных аминокислот и гидроксила, карбоксила и 1-5 алкильных групп и более предпочтительно фенилглицина, который может иметь по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из природных аминокислот, D-изомеров природных аминокислот и гидроксильных, карбоксильных и 1-5 алкильных групп. В данном документе термин «D-изомер природной аминокислоты» означает энантиомер D-формы природной аминокислоты (обычно это L-форма).

[0026] Природная аминокислота конкретно не ограничена, поскольку она представляет собой аминокислоту, которая может существовать в природе. Примеры

включают глицин, аланин, треонин, валин, изолейцин, тирозин, цистеин, цистин, метионин, гистидин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аспарагин, глутамин, аргинин, лизин, гидроксизин, орнитин, цитруллин, гомоцистеин, 3,4-дигидроксифенилаланин, гомоцистин, диаминопимелиновую кислоту, диаминопропионовую кислоту, серин, лейцин, фенилаланин, триптофан и т. п.

[0027] Примеры заместителей в производной аминокислоте, для которых заместитель включен в природную аминокислоту, включают нитрогруппы, гидроксильные группы, арилалкильные группы с 7-16 атомами углерода, уреидогруппы, тиюреидогруппы, карбоксильные группы, группы, образованные удалением одного атома водорода из флуорескамина и т. п. Заместитель в производной аминокислоты может иметь дополнительный заместитель, когда это возможно. Заместитель заместителя аналогичен заместителю в производной аминокислоты.

[0028] Аминосахар в R формулы (I) конкретно не ограничивается, поскольку он представляет собой производное сахара, имеющее по меньшей мере одну аминогруппу. Конкретные примеры включают глюкозамин, галактозамин, маннозамин, нейраминальную кислоту и т. п.

[0029] Гетероциклическая группа в R формулы (I) конкретно не ограничена, поскольку она представляет собой циклическую группу, содержащую гетероатом, и она может быть либо алифатической гетероциклической группой, либо ароматической гетероциклической группой. Кроме того, примеры гетероатома включают атомы азота, атомы кислорода, атомы серы и т. п. Среди них предпочтительно азотсодержащая гетероциклическая группа, включающая атом азота в качестве гетероатома, более предпочтительно гетероциклическая группа, образованная удалением одного атома водорода из гетероциклического соединения, выбранного из группы, состоящей из пурина, пиридина, пиридазина, пиррола, имидазола, пиазола и пиазолон, и более предпочтительно гетероциклическая группа, образованная удалением одного атома водорода из гетероциклического соединения, выбранного из группы, состоящей из пурина, пиридина и пиазолон. Следует отметить, что положение для удаления атома водорода из гетероциклического соединения конкретно не ограничено. Среди них он предпочтительно удален от атома углерода гетероциклического соединения.

[0030] Гетероциклическая группа в R может иметь заместитель. Примеры заместителей в гетероциклической группе включают 1-5 алкильные группы, арильные группы с 14 или менее атомами углерода, карбоксильные группы, карбамоильные группы, сульфонатные группы и т. п. Среди них предпочтительно по крайней мере один вид, выбранный из фенильной группы и карбамоильной группы. Количество заместителей в гетероциклической группе конкретно не ограничено, но предпочтительно оно составляет 3 или менее.

[0031] R в формуле (I) может представлять собой алкильную группу, например, алкильную группу, содержащую от 2 до 8 атомов углерода. Алкильная группа, содержащая от 2 до 8 атомов углерода, может быть любой линейной, разветвленной или циклической.

Среди них она предпочтительно является линейной или разветвленной и более предпочтительно линейной. Количество атомов углерода предпочтительно составляет от 2 до 6. Обратите внимание, что количество атомов углерода заместителя в алкильной группе не включено в количество атомов углерода алкильной группы.

[0032] Алкильная группа в R может иметь заместитель. Примеры заместителей в алкильной группе включают 1-5 алкильные группы, арильные группы с 14 или менее атомами углерода, арилалкильные группы с 16 или менее атомами углерода, гидроксильные группы, карбоксильные группы, карбамоильные группы, группы сульфоновой кислоты, аминогруппы, карбамоилоксигруппы, уреидогруппы, тиюреидогруппы, алкилсульфидные группы, алкилдисульфидные группы, группы, образованные удалением R из соединения по формуле (I), группы, образованные удалением одного атома водорода из флуорескамина, и т. п. Среди них предпочтительно по меньшей мере один тип, выбранный из группы, состоящей из гидроксильной группы, карбоксильной группы, аминогруппы, карбамоилоксигруппы, арилалкильной группы с 7-14 атомами углерода, тиюреидной группы, группы, образованной удалением R из соединения по формуле (I), и группы, образованную удалением одного атома водорода из флуорескамина.

[0033] Количество заместителей в алкильной группе конкретно не ограничено, но предпочтительно оно составляет 3 или менее. Кроме того, заместитель в алкильной группе может необязательно иметь дополнительный заместитель, когда это возможно. Заместитель заместителя аналогичен заместителю в алкильной группе.

[0034] R в формуле (I) может представлять собой арильную группу. Арильная группа предпочтительно представляет собой арильную группу с 6-14 атомами углерода, более предпочтительно арильную группу с 6-10 атомами углерода и еще более предпочтительно фенильную группу.

[0035] Арильная группа в R может иметь заместитель. Примеры заместителей в арильной группе включают 1-5 алкильные группы, арильные группы с 14 или менее атомами углерода, гидроксильные группы, карбоксильные группы, сульфокислотные группы, карбамоильные группы, арилкарбонильные группы и т. п. Среди них это по меньшей мере один вид, выбранный из группы, состоящей из гидроксильной группы, карбоксильной группы, группы сульфоновой кислоты, карбамоильной группы и арилкарбонильной группы.

[0036] Число заместителей в арильной группе конкретно не ограничено, но предпочтительно оно составляет 3 или менее. Кроме того, заместитель в арильной группе может необязательно иметь дополнительный заместитель, когда это возможно. Заместитель заместителя аналогичен заместителю в арильной группе. Кроме того, заместители в арильной группе могут, если возможно, связываться друг с другом с образованием циклической структуры.

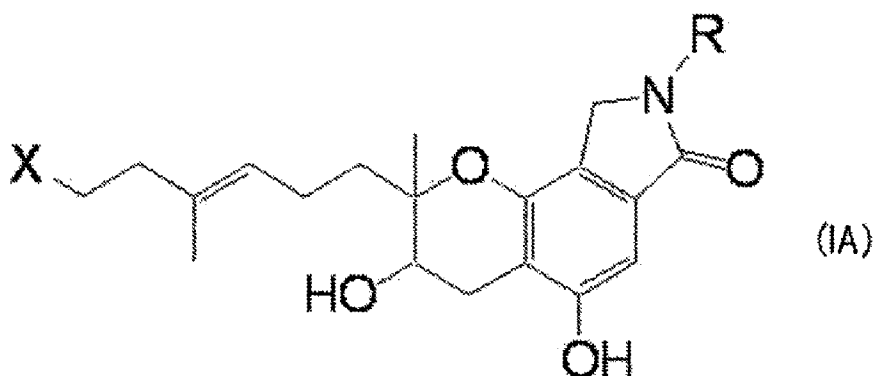
[0037] <Способ получения соединения формулы (I)> Соединение формулы (I), применяемое в настоящем изобретении, может быть получено химическим синтезом или может быть получено очисткой из культуры мицелиального гриба, такого как *Stachybotrys*

microspora (*Stachybotrys microspora*). Примеры способа его получения путем очистки соединения формулы (I) из культуры мицелиального гриба включают способы, включающие очистку целевого соединения из культуры, полученной при добавлении заданного органического аминсоединения к культуральному раствору *Stachybotrys microspora*. Эти способы описаны, например, в JP 2004-224737 A, JP 2004-224738 A, WO 2007/111203 и т. п.

[0038] Соединение формулы (I), применяемое в настоящем изобретении, может быть энантиомером, диастереомером или смесью энантиомеров или диастереомеров. Энантиомер, диастереомер или смесь энантиомеров или диастереомеров могут быть получены химическим синтезом или очисткой из культуры мицелиального гриба. При получении этого путем очистки из культуры мицелиального гриба, путем добавления D-изомера или L-изомера добавляемого органического аминсоединения в культуральную среду мицелиуса и культивирования мицелиального гриба можно получить изомер, соответствующий изомеру D или изомеру L.

[0039] <Соединение формулы (IA)> Соединение формулы (I) предпочтительно представляет собой соединение формулы (IA).

[0040]

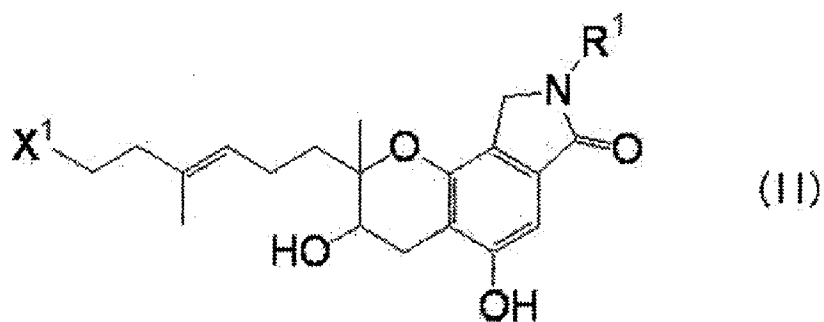


[Формула 18]

[0041] В формуле (IA) X представляет собой $-\text{CHY}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Z}$, Y и Z, каждый независимо, представляют собой -H или -OH или вместе образуют одинарную связь. R представляет собой атом водорода или заместитель с молекулярной массой 1000 или менее. R в формуле (IA) является синонимом R в формуле (I), и предпочтительные аспекты являются такими же.

[0042] [Соединение формулы (II)] Одним конкретным примером соединения по формуле (I), применяемом в настоящем изобретении, является соединение формулы (II), приведенной ниже.

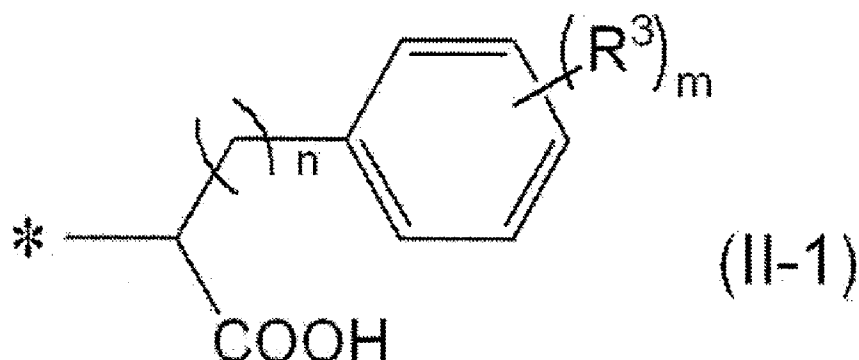
[0043]



[Формула 19]

[0044] В формуле (II) X^1 представляет собой $-CHY-C(CH_3)_2Z$, Y и Z, каждый независимо, представляют собой -H или -OH или вместе образуют одинарную связь, и R^1 представляет собой любой из следующих (A)-(D): (A) остаток, полученный путем удаления одной аминогруппы из аминосоединения, выбранного из группы, состоящей из природных аминокислот, D-изомеров природных аминокислот и соединений, полученных путем замещения по меньшей мере одной карбоксильной группы атомом водорода, гидроксильной группой или гидроксиметильной группы в природных аминокислотах и D-изомерах природных аминокислот (однако это исключает $-(CH_2)_2-OH$) (B) ароматическую группу, имеющую по меньшей мере одну группу, выбранную из группы, состоящей из карбоксильной группы, гидроксильной группы, группы сульфоновой кислоты и вторичной аминогруппы в качестве заместителя или части заместителя, или ароматическую группу, содержащую вторичную аминогруппу и необязательно содержащую атом азота (C) остаток ароматической аминокислоты по формуле (II-1), приведенной ниже, (в формуле каждый из R^3 независимо и необязательно представляет собой заместитель и, если присутствует, представляет собой гидроксильную группу, карбоксильную группу или 1-5 алкильную группу, n равно целому числу 0 или 1, m равно целому числу от 0 до 5, и * представляет собой сайт связывания с атомом азота азотсодержащего пятичленного кольца в формуле (II) (атом азота, с которым R_1 связан))

[0045]

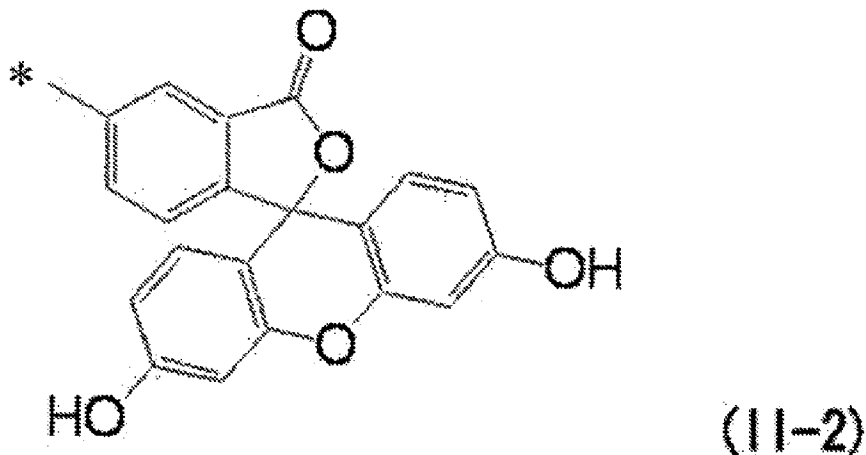


[Формула 20]

[0046] (D) представляет собой заместитель, представленный $-L^1-L^2-R^4$ (в формуле L^1 представляет собой связующую группу, которая представляет собой алкеновую группу с 1-4 атомами углерода, имеющую карбоксильную группу, L^2 представляет собой связующую

группу, представленную -NH-C(=O)- или -NH-C(=S)-NH- , и R^4 представляет собой 9-флуоренилалкоксигруппу, имеющую алкоксигруппу с 1-3 атомами углерода, или полигетероциклическую группу формулы (II-2), приведенной ниже. В формуле (II-2) * представляет собой сайт связывания с L^2

[0047]



[Формула 21]

[0048] Будет описано соединение, где R^1 представляет собой (A) в формуле (II).

(A) представляет собой остаток, полученный путем удаления одной аминогруппы из аминосоединения, выбранного из группы, состоящей из природных аминокислот, D-изомеров природных аминокислот и соединений, полученных путем замещения по крайней мере одной карбоксильной группы атомом водорода, гидроксильной группой или гидроксиметильной группой в природных аминокислотах и D-изомерах природных аминокислот (однако это исключает $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$).

[0049] Природная аминокислота конкретно не ограничена, поскольку она представляет собой аминокислоту, которая может существовать в природе, и ее примеры включают α -аминокислоты, β -аминокислоты, γ -аминокислоты и δ -аминокислоты. Такая аминокислота может быть получена из природного продукта или может быть получена искусственно с помощью такого метода, как органический синтез.

[0050] Примеры природных аминокислот включают следующие. Примеры α -аминокислот включают глицин, аланин, треонин, валин, изолейцин, тирозин, цистеин, цистин, метионин, гистидин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аспарагин, глутамин, аргинин, лизин, гидроксизин, орнитин, цитруллин, гомоцистеин, 3,4-дигидроксифенилаланин, гомоцистин, диаминопимелиновую кислоту, диаминопропионовую кислоту, серин, лейцин, фенилаланин, триптофан и т. п., примеры β -аминокислоты включают β -аланин, примеры γ -аминокислоты включают γ -аминомасляную кислоту, карнитин, и т. п., а примеры δ -аминокислоты включают 5-аминолевулиновую кислоту, 5-аминовалериановую кислоту и т. п.

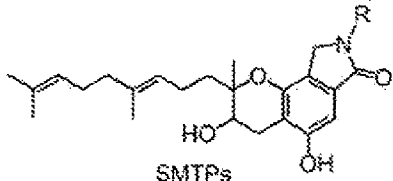
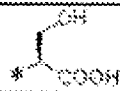
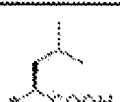
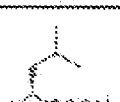
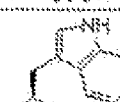
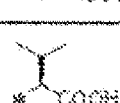
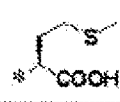
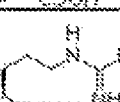
[0051] Примеры соединения, в котором по меньшей мере одна карбоксильная группа в природной аминокислоте или D-изомере природной аминокислоты, указанной выше, замещена атомом водорода, гидроксильной группой или гидроксиметильной группой,

включают аминоспирты и амины. Примеры такого аминоспирта включают 2-аминоэтанол и т. п.

[0052] Конкретные примеры соединения, где R^1 в формуле (II) представляет собой (A), включают соединения, показанные в Таблице 1 ниже. Обратите внимание, что «добавленное органическое аминосоединение» в таблице означает добавленное органическое аминосоединение, добавленное к культуральному раствору *Stachybotrys microspora* для получения целевого соединения (то же самое применяется в дальнейшем). В таблице * представляет собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан R) в азотсодержащем пятичленном кольце в структурной формуле, описанной в верхней части таблицы (то же самое применяется в дальнейшем).

[0053]

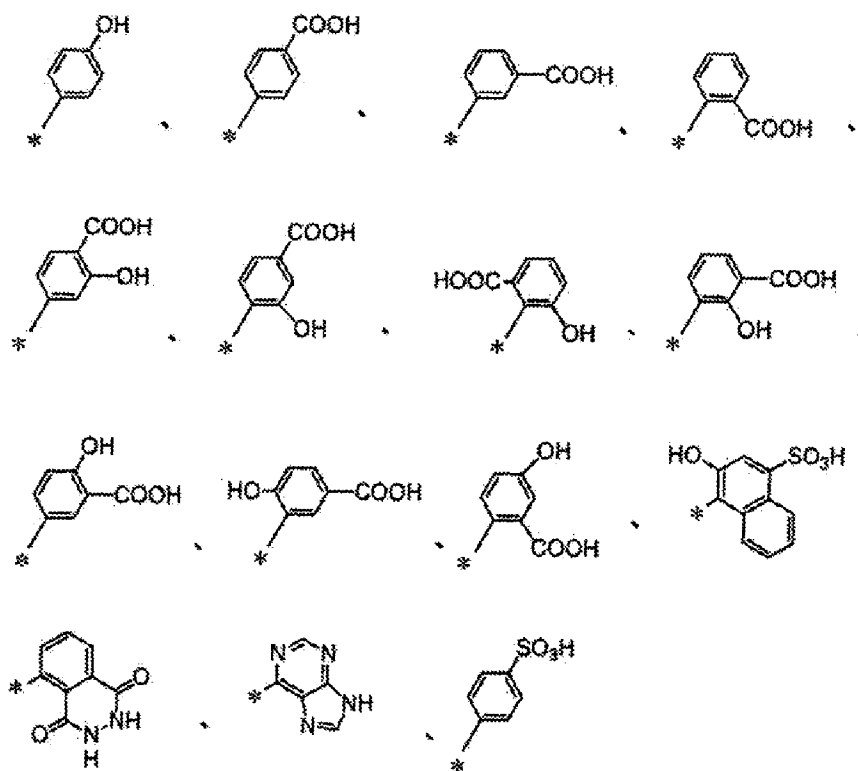
[Таблица 1]

Номер соединения	MM	 SMTPs	
		R =	Добавлено органическое аминосоединение
SMTP-3	473.8		L-серин
SMTP-4	533.7		L-фенилаланин
SMTP-4M	541.7		L-метилловый эфир фенилаланина
SMTP-4D	533.7		D-фенилаланин
SMTP-5	499.8		L-лейцин
SMTP-5D	499.8		D-лейцин
SMTP-6	572.7		L-триптофан
SMTP-6D	572.7		D- триптофан
SMTP-10	499.8		L-изолейцин
SMTP-11	405.8		L -валин
SMTP-12	457.6		L-глицин
SMTP-13	517.7		L-метионин
SMTP-14	549.7		L-тирозин
SMTP-15	542.7		L-аргинин

[0054] Соединения, показанные в Таблице 1 выше, могут быть подходящим образом применены в качестве соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении.

[0055] Будет описано соединение, где R^1 представляет собой (B) в формуле (II). (B) представляет собой ароматическую группу, имеющую по крайней мере одну группу, выбранную из группы, состоящей из карбоксильной группы, гидроксильной группы, группы сульфоновой кислоты и вторичной аминогруппы в качестве заместителя или части заместителя, или ароматическую группу, содержащую вторичную аминогруппу и необязательно содержащую атом азота. Примеры ароматической группы включают группы, представленные следующей структурной формулой. В каждой структурной формуле * представляет собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан R^1) в азотсодержащем пятичленном кольце в формуле (II).

[0056]

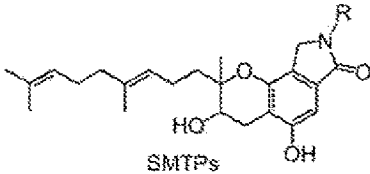
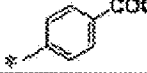
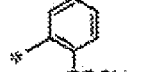
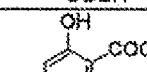
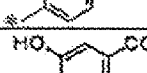
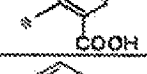
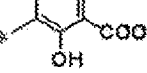
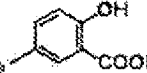
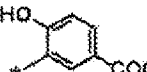
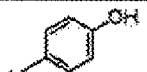
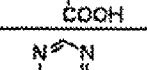
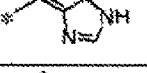
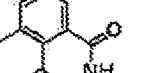


[Формула 22]

[0057] Конкретные примеры соединения, где R^1 в формуле (II) представляет собой (B), включают соединения, показанные в Таблице 2 ниже. В таблице * представляет собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан R) в азотсодержащем пятичленном кольце в структурной формуле, описанной в верхней части таблицы.

[0058]

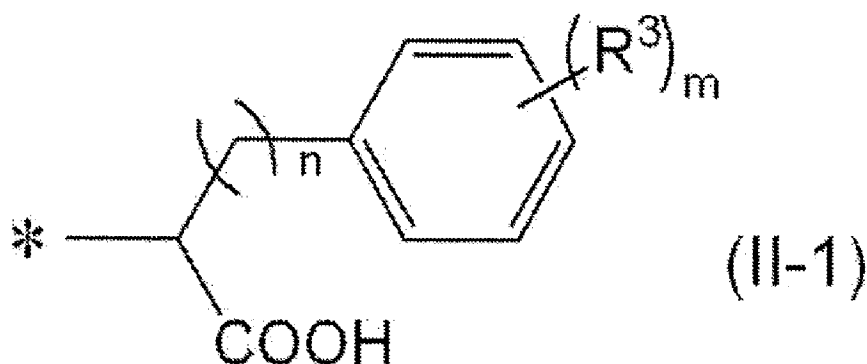
[Таблица 2]

 SMTPs				
Номер соединения	MM	R =	Добавлено органическое аминоксоединение	
SMTP-18	477.6		п-Аминофенол	
SMTP-19	506.6		п-Аминобензойная кислота	
SMTP-20	506.6		м-Аминобензойная кислота	
SMTP-21	506.6		о-Аминобензойная кислота	
SMTP-22	521.6		4-аминосалициловая кислота	
SMTP-23	521.6		4-амино-3-гидроксibenзойная кислота	
SMTP-24	521.6		3-гидроксиантаниловая кислота	
SMTP-25	521.6		3-аминосалициловая кислота	
SMTP-26	521.6		5-аминосалициловая кислота	
SMTP-27	521.6		3-амино-4-гидроксibenзойная кислота	
SMTP-28	521.6		5-гидроксиантранилова я кислота	
SMTP-32	503.6		Аденин или аденозин	
SMTP-35	545.0		5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион	
SMTP-37	607.7		1-амино-2-нафтол-4-сульфокислота	
SMTP-42	641.7		п-сульфаниловая кислота	

[0059] Соединения, показанные в Таблице 2 выше, могут быть подходящим образом применены в качестве соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении.

[0060] Будет описано соединение, где R^1 представляет собой (C) в формуле (II). (C) представляет собой остаток ароматической аминокислоты по формуле (II-1), представленной ниже, (в формуле R^3 представляет собой необязательный заместитель и, если присутствует, представляет собой по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из гидроксильной группы, карбоксильной группы и 1-5 алкильной группы, n равно целому числу от 0 до 1, m равно целому числу от 0 до 5 и * представляет собой сайт связывания; алкильная группа может дополнительно иметь заместитель, и примеры включают гидроксильную группу, алкенильную группу, аминогруппу, карбоксильную группу, сульфгидрильную группу и т. п.).

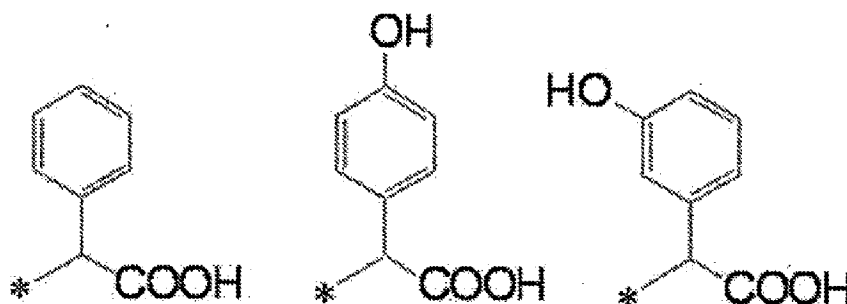
[0061]



[Формула 23]

[0062] Примеры остатка ароматической аминокислоты в приведенной выше формуле (II-1) включают группы, представленные следующей структурной формулой. * представляет собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан R_1) в азотсодержащем пятичленном кольце в формуле (II).

[0063]

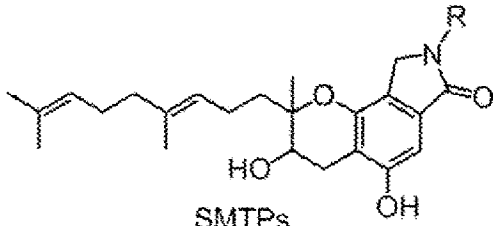
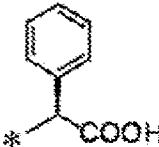
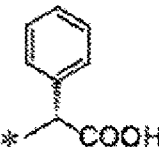
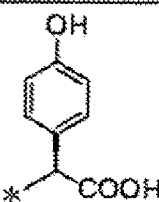
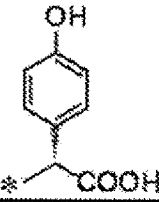
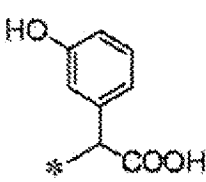
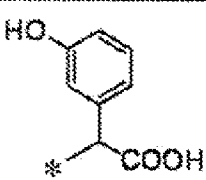


[Формула 24]

[0064] Конкретные примеры соединения, когда R^1 в формуле (II) представляет собой (C), включают соединения, показанные в Таблице 3 ниже. В таблице * представляет собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан R) в азотсодержащем пятичленном кольце в структурной формуле, описанной в верхней части таблицы.

[0065]

[Таблица 3]

 SMTPs			
Номер соединения	ММ	R =	Добавлено органическое аминоксоединение
SMTP-43	519.6		L-фенилглицин
SMTP-43D	519.6		D-фенилглицин
SMTP-44	535.6		L-4-гидроксифенилглицин
SMTP-44D	535.6		D-4-гидроксифенилглицин
SMTP-45-I	535.6		DL-3-гидроксифенилглицин
SMTP-45-II	535.6		DL-3-гидроксифенилглицин

[0066] Соединения, показанные в Таблице 3 выше, могут быть подходящим образом применены в качестве соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении.

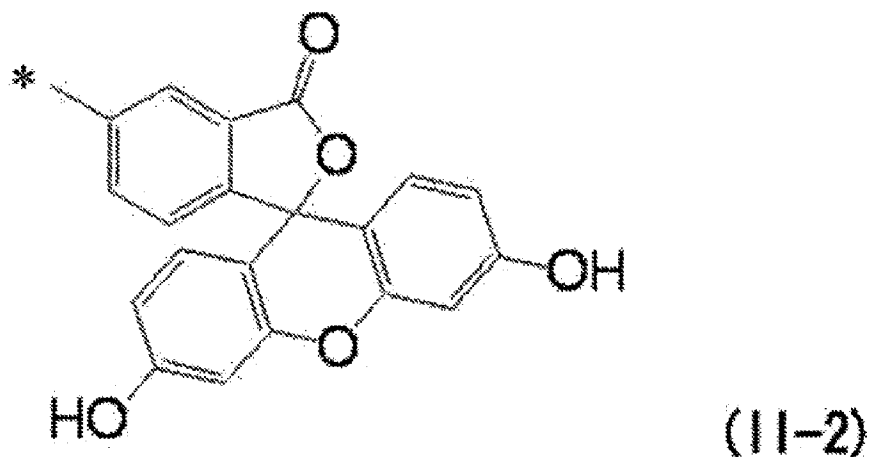
[0067] Будет описано соединение, где R^1 представляет собой (D) в формуле (II). (D) представляет собой заместитель, представленный $-L^1-L^2-R^4$ (в формуле L^1 представляет собой связующую группу, которая представляет собой алкеновую группу с 1-4 атомами углерода, имеющую карбоксильную группу, L^2 представляет собой связующую группу,

представленную $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$, и R^4 представляет собой 9-флуоренилалкоксигруппу, имеющую алкоксигруппу с 1-3 атомами углерода, или полигетероциклическую группу по формуле (II-2), приведенной ниже. В приведенной ниже формуле * представляет собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан R_1) в азотсодержащем пятичленном кольце в формуле (II).

[0068]

[Формула

25]



[0069] Конкретные примеры соединения, когда R^1 в формуле (II) представляет собой (D), включают соединения, показанные в Таблице 4 ниже. В таблице * представляет собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан R) в азотсодержащем пятичленном кольце в структурной формуле, описанной в верхней части таблицы.

[0070]

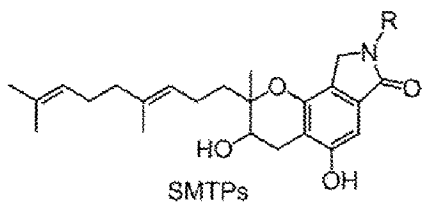
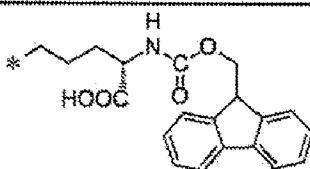
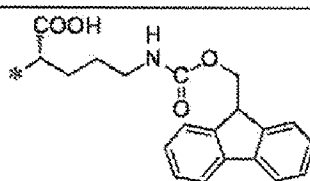
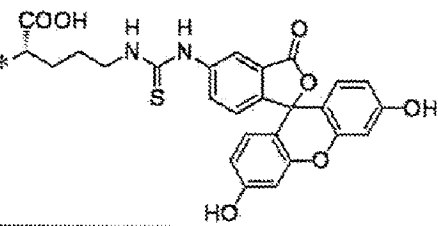
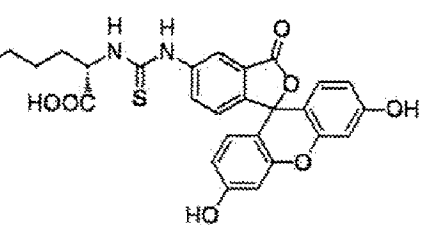
N α -Fmoc-

-

N δ -Fmoc-N δ -FITC-

-

[Таблица 4]

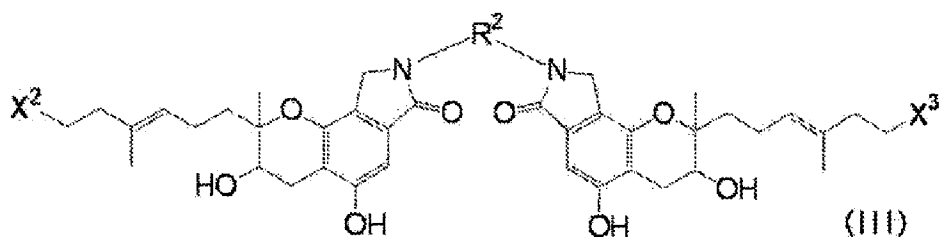
 SMTPs			
Номер соединения	MM	R=	Добавлено органическое аминоксоединение
SMTP-46	722.9		N α -Fmoc-L-орнитин
SMTP-47	722.9		N δ -Fmoc-L-орнитин
SMTP-48	890.0		N δ -FITC-L-орнитин
SMTP-49	890.0		N α - FITC-L-орнитин

[0071] Соединения, показанные в Таблице 4 выше, могут быть подходящим образом применены в качестве соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении.

[0072] [Соединение по формуле (III)] Одним конкретным примером соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении, является соединение по формуле (III), приведенной ниже.

[0073]

[Формула 26]



[0074] В формуле (III) X^2 и X^3 , каждый независимо, представляют собой $-CHY-C(CH_3)_2Z$, а Y и Z , каждый независимо, представляют собой $-H$ или $-OH$ или вместе образуют простую связь, и R^2 представляет собой остаток, полученный удалением двух аминогрупп из аминосоединения, выбранного из группы, состоящей из: природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, D-изомеров природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, соединений, в которых по крайней мере одна карбоксильная группа находится в природной аминокислоте, имеющей две аминогруппы, или D-изомер природной аминокислоты, имеющей две аминогруппы, заменены атомом водорода, гидроксильной или гидроксиметильной группой, и соединения, представленные $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_n-NH_2$ (n равно целому числу от 0 до 9) и $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_m-S_p-(CH_2)_q-CH(COOH)-NH_2$ (m , p и q , каждый независимо, равен целому числу от 0 до 9).

[0075] n равно целому числу от 0 до 9, предпочтительно целому числу от 0 до 6, более предпочтительно целому числу от 1 до 5 и еще более предпочтительно целому числу от 1 до 4. m равно целому числу от 0 до 9, предпочтительно целому числу от 0 до 4, более предпочтительно целому числу от 1 до 3 и еще более предпочтительно целому числу от 1 или 2. p равно целому числу от 0 до 9, предпочтительно целому числу от 0 до 4, более предпочтительно целому числу от 1 до 3 и еще более предпочтительно целому числу от 1 или 2. q равно целому числу от 0 до 9, предпочтительно целому числу от 0 до 4, более предпочтительно целому числу от 1 до 3 и еще более предпочтительно целому числу 1 или 2. Когда p равно 0, $m+q$ предпочтительно равно целому числу от 0 до 9, более предпочтительно целому числу от 0 до 6, еще более предпочтительно целому числу от 1 до 5 и особенно предпочтительно целому числу от 1 до 4.

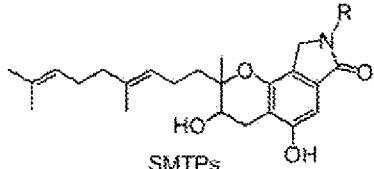
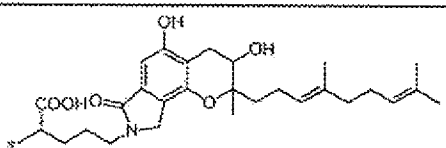
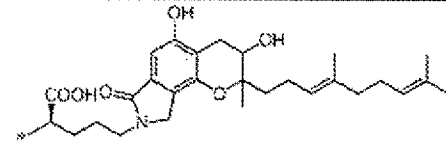
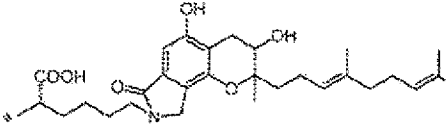
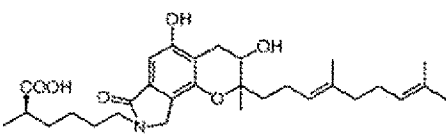
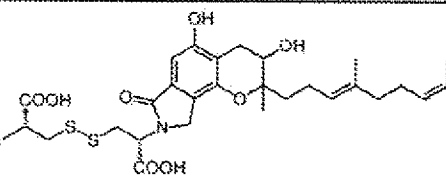
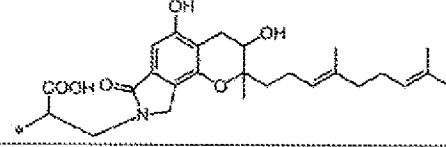
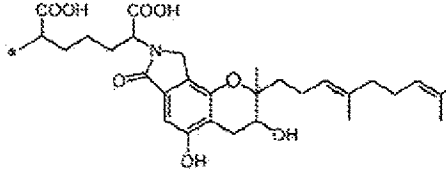
[0076] Примеры природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, включают α -аминокислоты, такие как гидроксизин, цитруллин, цистин, гомоцистин, диаминопимелиновая кислота, диаминопропионовая кислота, лизин и орнитин. $H_2N-(CH_2)_k-NH_2$ (k равно целому числу от 1 до 10, предпочтительно целому числу от 1 до 6 и более предпочтительно целому числу от 1 до 4) является примером соединения, в котором по крайней мере одна карбоксильная группа в природной аминокислоте, имеющей две аминогруппы, или D-изомер природной аминокислоты, имеющей две аминогруппы, заменены атомом водорода, гидроксильной группой или гидроксиметильной группой.

[0077] Конкретные примеры соединения по формуле (III) включают соединения, показанные в Таблице 5 ниже. В таблице * представляет собой сайт связывания с атомом

азота (атом азота, с которым связан R) в азотсодержащем пятичленном кольце в структурной формуле, описанной в верхней части таблицы.

[0078]

[Таблица 5]

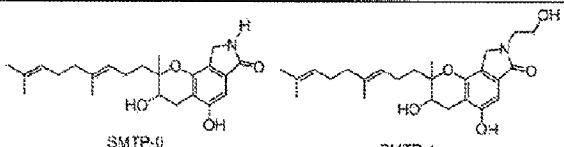
 SMTP_s			
Номер соединения	ММ	R =	Добавлено органическое аминосоединение
SMTP-7	888.1		L-орнитин
SMTP-7D	888.1		D-орнитин
SMTP-8	888.1		L-лизин
SMTP-8D	888.1		D-лизин
SMTP-9	977.2		L-цистин
SMTP-28	889.1		DL-2,3- диаминопропионовая кислота
SMTP-31	925.2		DL-2,6- диаминопимелиновая кислота

[0079] Соединения, показанные в Таблице 5 выше, могут быть подходящим образом применены в качестве соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении.

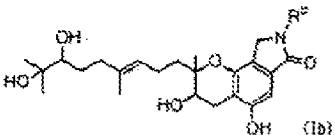
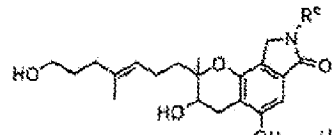
[0080] В дополнение к соединениям по формуле (II) или формуле (III), приведенным выше, конкретные примеры соединений по формуле (I), приведенной выше, включают соединения, показанные в Таблицах 6-8, приведенных ниже. В Таблице 7 * представляет

собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан Rb или Rc) в азотсодержащем пятичленном кольце в структурной формуле ((Ib) или (Ic)), описанной в верхней части таблицы В Таблице 8 * представляет собой сайт связывания с атомом азота (атом азота, с которым связан Rd или Re) в азотсодержащем пятичленном кольце в структурной формуле ((Id) или (Ie)), описанной в верхней части таблицы.

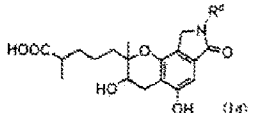
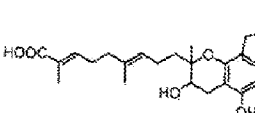
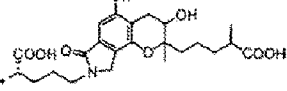
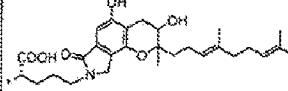
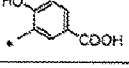
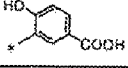
[0081] [Таблица 6]

		
Номер соединения	Молекулярная масса	Добавлено органическое аминосоединение
SMTP-0	365.5	Аммоний [нечетко]
SMTP-1	429.5	[нечетко]-Аминоэтанол

[0082] [Таблица 7]

			
Номер соединения	R ^b	Номер соединения	R ^c
SMTP-0a	*-H	SMTP-0a	*-H
SMTP-2	*-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	SMTP-4a	*-CH ₂ CH ₂ COOH
SMTP-4a	*-CH ₂ CH ₂ COOH	SMTP-7a	*-CH ₂ CH ₂ COOH
SMTP-7a	*-CH ₂ CH ₂ COOH	SMTP-21a	*-CH ₂ CH ₂ COOH
SMTP-21a	*-CH ₂ CH ₂ COOH	SMTP-27a	*-CH ₂ CH ₂ COOH
SMTP-27a	*-CH ₂ CH ₂ COOH	SMTP-36a	*-CH ₂ CH ₂ COOH
SMTP-36a	*-CH ₂ CH ₂ COOH	SMTP-43a	*-CH ₂ CH ₂ COOH
SMTP-43a	*-CH ₂ CH ₂ COOH		

[0083] [Таблица 8]

			
Номер соединения		Номер соединения	
SMTP-0b	$R^1 = -H$	SMTP-0c	$R^2 = -H$
SMTP-4b		SMTP-4c	
SMTP-7b		SMTP-7c	
SMTP-21b		SMTP-21c	
SMTP-27b		SMTP-27c	
SMTP-36b		SMTP-36c	
SMTP-43b		SMTP-43c	

[0084] Соединения, показанные в Таблице 6 - Таблице 8, приведенных выше, могут быть подходящим образом применены в качестве соединения по формуле (I), включенного в лекарственное средство.

[0085] Среди соединений, описанных выше, соединения по формуле (I) предпочтительно представляют собой SMTP-0, SMTP-1, SMTP-4, SMTP-5D, SMTP-6, SMTP-7, SMTP-8, SMTP-11-14, SMTP-18-29, SMTP-36, SMTP-37, SMTP-42, SMTP-43, SMTP-43D, SMTP-44, SMTP-44D, SMTP-46 и SMTP-47, более предпочтительно SMTP-7, SMTP-19, SMTP-22, SMTP-43 и SMTP-44D и более предпочтительно SMTP-7. Эти соединения можно применять по отдельности или в любой комбинации двух или более типов.

[0086] Соединение по формуле (I), применяемое в настоящем изобретении, может быть в любой свободной форме, в форме фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или в форме сольвата. Неорганическая кислота или органическая кислота, такая как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота или лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфокислота и т. п. подходят для образования фармацевтически приемлемой соли соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении. Также, например, соединение, содержащее щелочной металл или щелочноземельный металл, такой как натрий, калий, кальций, магний и т. п., основной амин или основную аминокислоту, также подходит для образования фармацевтически приемлемой соли соединения по формуле (I),

применяемого в настоящем изобретении. Кроме того, 1-10 спирт, карбоновая кислота и т. п., предпочтительно метиловый спирт, этиловый спирт, уксусная кислота, пропионовая кислота и т. п., подходят для образования фармацевтически приемлемого сложного эфира соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении. Более того, вода и т. п. подходят для образования фармацевтически приемлемого сольвата соединения по формуле (I), применяемого в настоящем изобретении. Список конкретных примеров соединения по формуле (I), такого как SMTP-7, описанного выше, также включает формы его соли, сложного эфира, сольвата и т. п.

[0087] Применение соединения по формуле (I) Примеры применения соединения по формуле (I) включают применение для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг. Другими словами, в настоящем раскрытии также предложено соединение по формуле (I), приведенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват, предназначенные для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг. Детали введения и т. п. в этом случае такие же, как детали введения и т. п. в способе лечения или профилактики кровоизлияния в мозг, описанном ниже, и предпочтительные варианты осуществления такие же. Соединение по формуле (I) можно применять, например, в способе лечения или способе профилактики кровоизлияния в мозг, который будет описан ниже. Соединение по формуле (I) оказывает действие не только на уменьшение или устранение гематомы, вызванной кровоизлиянием в мозг, но также на уменьшение или устранение отека. Гематомы и отек представляют собой разные явления, и, таким образом, неожиданным является тот факт, что соединение по формуле (I) проявляет действие как на гематомы, так и на отек. Настоящее изобретение также относится к применению соединения по формуле (I), приведенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата в производстве фармацевтического препарата для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг. В одном варианте осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват вводят субъекту для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг, которое не включает в себя инфаркт головного мозга (другими словами, не относится к инфаркту головного мозга).

[0088] (Способ лечения или способ профилактики кровоизлияния в мозг) Способ лечения или способ профилактики кровоизлияния в мозг согласно настоящему изобретению представляет собой способ лечения или профилактики кровоизлияния в мозг у субъекта, имеющего кровоизлияние в мозг или риск развития кровоизлияния в мозг, включающий введение субъекту соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата в количестве, эффективном для лечения или профилактики кровоизлияния в мозг. Способ лечения или способ профилактики согласно настоящему изобретению эффективен, например, для уменьшения тяжести кровоизлияния в мозг, уменьшения или смягчения симптомов кровоизлияния в мозг, подавления начала кровоизлияния в мозг, снижения риска возникновения и задержки начала. Более конкретно, в головном мозге могут быть достигнуты такие эффекты, как уменьшение или устранение существующей гематомы, уменьшение или устранение

существующего отека, восстановление функции мозга и т. п. Следует отметить, что в данном документе термин «субъект с кровоизлиянием в мозг» относится не только к субъекту, у которого продолжается кровоизлияние в мозг, но также и к субъекту, у которого имеется какое-либо повреждение, вызванное кровоизлиянием в мозг (например, наличие гематомы, наличие отека, нарушение функции головного мозга и т. п.), хотя кровоизлияние в мозг прекратилось.

[0089] В настоящем документе термин «лечение» может означать любое улучшение или уменьшение симптомов, и в этот термин также включены уменьшение тяжести и облегчение или облегчение симптомов. В настоящем документе термин «профилактика» означает подавление начала, снижение риска начала, отсрочку начала и т. п. Соединение по формуле (I) (включая его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или сольваты; то же самое применяется в дальнейшем) можно применять для лечения субъекта, у которого обнаружен симптом кровоизлияния в мозг (включая субъекта, у которого само кровоизлияние было остановлено, но получено повреждение в результате кровоизлияния в мозг, как описано выше) или может быть использован для предотвращения кровоизлияния в мозг у субъекта, имеющего риск развития кровоизлияния в мозг (в частности, у субъекта, для которого прогнозируется риск развития кровоизлияния в мозг) хотя кровоизлияние в мозг на самом деле не развилось. Соединение по формуле (I) можно применять для устранения симптомов, вызванных кровоизлиянием в мозг, ингибирования прогрессирования симптомов или облегчения симптомов. Однако, эффекты становятся сложными в зависимости от времени применения или симптомов во время применения и, таким образом, не должны интерпретироваться ограниченным образом.

[0090] Примеры случаев, в которых обнаруживаются симптомы, обусловленные кровоизлиянием в мозг, или случаи, в которых ожидаются симптомы, обусловленные кровоизлиянием в мозг, включают во время или после лечения внутримозгового кровоизлияния, субарахноидального кровоизлияния и т. п. В альтернативном варианте тромболитические агенты, такие как альтеплаза и урокиназа, обычно вызывают кровотечение в качестве побочного эффекта, и примеры включают период после введения тромболитического агента, для которого можно предвидеть кровоизлияния в мозг, вызванные введением этих тромболитических агентов. В это время его также можно применять в профилактических целях. Риск развития кровоизлияния в мозг также может быть определен с помощью исследований физиологических показателей, таких как визуализация головного мозга и анализ крови и т. п. Соединение по формуле (I) можно вводить превентивно субъекту, для которого было установлено, что такой риск существует, даже до фактического развития кровоизлияния в мозг.

[0091] Кровоизлияние в мозг представляет собой заболевание, вызывающее кровоизлияние в головной мозг при разрыве кровеносного сосуда в головном мозге. Кровь, изливающаяся из кровеносного сосуда, образует гематому, а также развивается отек в области, окружающей кровоизлияние. Гематомы и отек сдавливают нормальную мозговую ткань и вызывают дисфункцию головного мозга. Соединение по формуле (I) оказывает

действие не только на уменьшение или устранение гематомы, вызванной кровоизлиянием в мозг, но также на уменьшение или устранение отека. Гематомы и отек представляют собой разные явления, и, таким образом, неожиданным является тот факт, что соединение по формуле (I) проявляет действие как на гематомы, так и на отек.

[0092] Кровоизлияния в мозг в основном подразделяются на внутримозговые кровоизлияния и субарахноидальные кровоизлияния в зависимости от того, где происходит кровоизлияние. Субарахноидальные кровоизлияния обычно возникают при разрыве аневризмы головного мозга. Внутримозговое кровоизлияние относится к кровоизлияниям в различных частях головного мозга, и его примеры включают кровоизлияния в скорлупу, таламические кровоизлияния, подкорковые кровоизлияния, кровоизлияния в мозжечок, мостовые кровоизлияния и т. п. Соединение по формуле (I) эффективно против внутримозговых кровоизлияний и субарахноидальных кровоизлияний. Традиционно при субарахноидальных кровоизлияниях применялись хирургические меры, такие как клипирование шеи и внутрисосудистая хирургия, а при внутримозговых кровоизлияниях применялись такие хирургические меры, как операция по удалению гематомы. Удивительно, что соединение по формуле (I) может быть применено для лечения или профилактики кровоизлияний в мозг путем введения.

[0093] Кровоизлияние в мозг представляет собой заболевание, принципиально отличное от инфаркта мозга, и в одном варианте осуществления соединение по формуле (I) вводят субъекту для лечения или предотвращения кровоизлияния в мозг, которое не включает в себя инфаркт головного мозга (другими словами, не относится к инфаркту головного мозга). Способ лечения или способ профилактики согласно настоящему изобретению применим как к внутримозговым кровоизлияниям, так и к субарахноидальным кровоизлияниям.

[0094] Соединение по формуле (I) зависит от типа сосуществующего соединения, тяжести кровоизлияния в мозг и т. п., но предпочтительно введение от 0,001 до 100 мг/кг в качестве эффективного количества на дозу у взрослого (общее количество соединения по формуле (I)), и введение от 0,01 до 30 мг/кг является более предпочтительным. Количество введений соединения по формуле (I) конкретно не ограничено, и его можно применять при однократном введении, при повторном введении или при непрерывном введении. Интервал введения и период введения могут быть выбраны специалистом в данной области в соответствии с клиническими данными, данными изображений, данными крови, осложняющими заболеваниями, историей болезни и т. п.

[0095] Когда соединение по формуле (I) применяют для повторного введения, вариант осуществления, в котором непрерывное введение осуществляют в течение от 1 часа до 24 часов в день, является предпочтительным с точки зрения того, что пораженный участок продолжает контактировать с соединением по формуле (I).

[0096] Способ введения конкретно не ограничен, и могут быть выбраны различные пути введения, такие как внутривенное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение, подкожное введение, внутримышечное введение,

пероральное введение, внутримозговое введение и т. п. Внутримозговое введение можно осуществлять, например, с помощью микрошприца, снабженного микроиглой, введения микроиглы в направляющую канюлю, встроенную в головной мозг, и инъекции медицинского раствора в предписанную область головного мозга. Внутримозговое введение предпочтительно с точки зрения снижения дозы.

[0097] Лекарственное средство согласно настоящему раскрытию может применяться у людей без ограничений. Примеры других применимых субъектов включают животных, отличных от человека, например, домашний скот, такой как крупный рогатый скот, лошади и овцы, или домашних животных, таких как собаки, кошки и обезьяны.

[0098] <Комбинация с другими лекарственными средствами> Соединение по формуле (I) можно применять отдельно или в сочетании по меньшей мере с одним другим типом лекарственного средства (например, гипотензивным средством).

[0099]<Фармацевтическая композиция> Соединение по формуле (I) можно применять в фармацевтической композиции. То есть предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая соединение по формуле (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и добавку к рецептуре. Применение, дозировка, способ введения и т. п. фармацевтической композиции такие же, как и для применения лекарственного средства согласно настоящему изобретению, и его можно применять, например, в способе лечения или способе профилактики церебрального кровоизлияния согласно настоящему изобретению. таким образом, предложен, • способ лечения кровоизлияния в мозг у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в количестве, эффективном для лечения кровоизлияния в мозг, субъекту, страдающему кровоизлиянием в мозг, и • способ профилактики кровоизлияния в мозг у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению в количестве, эффективном для профилактики кровоизлияния в мозг, субъекту, у которого имеется риск развития кровоизлияния в мозг. Типы носителей и фармацевтических добавок, необязательно содержащихся в фармацевтической композиции, конкретно не ограничены. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть составлена с помощью соединения по формуле (I) согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого твердого носителя (например, желатина или лактозы) или жидкого носителя (например, воды, физиологического раствора или водного раствора глюкозы).

Примеры

[0100] Несколько примеров согласно настоящему изобретению описаны ниже, но примеры согласно настоящему изобретению ими не ограничиваются. Обратите внимание, что, если не указано иное, «%» указывается по массе.

[0101] <Получение SMTP-7> SMTP-7 получали очисткой из культуры, полученной добавлением L-орнитина в качестве добавленного органического аминсоединения к культуральной среде штамма *Stachybotrys microspora* IFO30018 с применением метода, описанного в JP 2004-224738 A. 0,3 N (0,3 моль/л) водный раствор NaOH и

физиологический раствор (0,9% NaCl) добавляли к высушенному SMTP-7, полученному очисткой, для приготовления раствора 50 мг/мл. Затем с помощью 0,3 N (0,3 моль/л) водного раствора HCl и физиологического раствора доводили SMTP-7 до концентрации 10 мг/мл и слабощелочного pH, а затем проводили стерилизацию фильтрацией, и делили на части и хранили в замороженном виде при температуре минус 30 °C. SMTP-7 разбавляли физиологическим раствором по мере необходимости. SMTP-7, хранившийся в замороженном состоянии, растворяли в физиологическом растворе до концентрации 2 мг/мл непосредственно перед тестированием и использовали в качестве тестового раствора в следующем эксперименте. Каждый препарат, использованный в эксперименте, разбавляли физиологическим раствором по мере необходимости.

[0102] <Пример 1> Подготовка крыс Самцов крыс SD (масса тела от 250 до 300 г) в возрасте от 8 до 10 недель содержали при температуре $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ в цикле свет-темнота продолжительностью 12 часов. Крыс выращивали в пластиковой клетке и давали им свободно глотать воду и корм. Число крыс, использованных в каждом эксперименте, составляло $n=4$, если не указано иное. Кроме того, остаток инъецируемого раствора, кроме ингредиентов, описанных выше, представлял собой физиологический раствор.

[0103] После анестезии крыс изофлураном (1,5% изофлурана+66% NO+33% O₂) крысам вводили концентрацию 0,25 ЕД/мкл коллагеназы, полученной из *Clostridium histolyticum* (тип IV, производства Sigma-Aldrich) в течение 5 мин в положении на 3 мм латеральнее центра головного мозга в переднезаднем направлении на уровне брегмы и 5 мм дорсальнее сосудистой полоски со скоростью 0,2 мкл/мин с помощью шприца и иглы шприца удерживали в этом положении в течение 10 минут, а затем медленно (0,5 мм в минуту) вытягивали в течение 10 минут. Обратите внимание, что были приняты меры, чтобы не вызвать обратный поток во время инъекции. В следующем описании днем инъекции коллагеназы является день 0. Инъекция коллагеназы вызывает внутримозговое кровоизлияние и формирует гематому.

[0104] Через 24 часа после инъекции коллагеназы (то есть на 1-й день после инъекции коллагеназы) тестируемый раствор (физиологический раствор и раствор SMTP-7 с концентрацией 2 мг/мл) вводили через тот же инъекционный рубец, что и инъекцию коллагеназы со скоростью 0,2 мкл/мин в течение 10 минут. Также была включена тестовая группа, в которой тестируемый раствор не вводился. Были приняты меры, чтобы не вызвать обратного потока во время инъекции. Как и в случае инъекции коллагеназы, иглу шприца удерживали в этом положении в течение 10 минут после инъекции, а затем медленно вытягивали (0,5 мм в минуту) в течение еще 10 минут. На 7-й день после введения коллагеназы крыс умерщвляли и делали срезы головного мозга толщиной 3 мм. Для фиксации при создании срезов использовали 4% параформальдегид в 0,1 М PBS (pH 7,4). Микроскопические фотографии срезов показаны на ФИГ. 1А- 1С. На ФИГ. 1А- 1С «ICH» указывает на срез от индивидуума, которому была проведена инъекция коллагеназы, но не вводился тестируемый раствор, «носитель» указывает на срез от индивидуума, которому вместо инъекции коллагеназы был инъецирован физиологический раствор, а «лечение»

указывает на срез индивидуума, которому вводили испытуемый раствор, содержащий SMTP-7. Эти обозначения одинаковы и на последующих рисунках.

[0105] Кроме того, с помощью ImageJ также измеряли отношение объема гематомы к объему всего головного мозга. Результаты показаны на ФИГ. 2. Следует отметить, что на графиках настоящего изобретения по вертикальной оси отложено значение, представляющее процентное соотношение объема гематомы к общему объему образца головного мозга, ** указывает, что значение p согласно t -критерию значимой разницы составляет менее 0,01, а *** указывает на то, что значение p согласно t -критерию значимой разницы составляет менее 0,001 (то же самое относится и далее к значениям ** и ***). Кроме того, полоса на графике представляет собой стандартное отклонение. Как показано на ФИГ. 1А- 1С и ФИГ. 2, у индивидуумов, которым вводили испытуемый раствор, содержащий SMTP-7, наблюдалось заметное уменьшение гематомы.

[0106] <Пример 2> Тот же эксперимент, что и в примере 1, был проведен снова. Однако в примере 2 за 1 час до убоя (7 день) в хвостовую вену вводили физиологический раствор, содержащий 2% голубой краситель Эванса, в количестве 4 мл на 1 кг массы тела. Голубой краситель Эванса обладает свойством связываться с альбумином в крови, а гематоэнцефалический барьер разрушается в результате инъекции коллагеназы, в результате чего гематома окрашивается. Микроскопические фотографии всего мозга и срезов толщиной 3 мм показаны на ФИГ. 3А- 3D, а общая площадь поверхности (мм^2) и плотность окрашивания области окрашивания голубым красителем Эванса, определенные с помощью ImageJ из срезов, проиллюстрированы на ФИГ. 4 и 5. На ФИГ. 3D также показано появление окрашивания голубым красителем Эванса в сгустках крови. Вертикальная ось на ФИГ. 4 иллюстрирует площадь (мм^2) области, окрашенной голубым красителем Эванса во всем образце мозга. Кроме того, * указывает, что значение p согласно t -критерию значимой разницы меньше 0,05, а ** указывает, что значение p согласно t -критерию значимой разницы меньше 0,01 (то же самое применяется в дальнейшем для значения * и **). На ФИГ. 5 вертикальная ось представляет значение концентрации голубого красителя Эванса, указанное по поглощению при длине волны 620 нм. Как показано на ФИГ. 3А- 3D, ФИГ. 4 и ФИГ. 5, у индивидуумов, которым вводили испытуемый раствор, содержащий SMTP-7, наблюдалось заметное уменьшение гематомы.

[0107] <Пример 3> Как и в примере 1, выполняли инъекцию коллагеназы и инъекцию тестируемого раствора, а мозг крыс на 1-й и 7-й день после инъекции коллагеназы измеряли с помощью МРТ для мелких животных (PharmaScan, производства Bruker BioSpin). Измерение проводилось в условиях магнитного поля 7 Тл, времени отражения (TE) 4 мс, времени повторения (TR) 800 мс, матрицы 256×256 , толщины среза 0,8 мм и среднего времени сканирования около 5 минут и 7 секунд для получения улучшенных изображений T2. Измерение МРТ проводили, пока крысы были живы и находились под анестезией изофлураном от 2,5% до 3% + $\text{NO} + \text{O}_2$. Результаты показаны на ФИГ. 6. На ФИГ. 6 «исходный уровень ICN 24 часа» указывает на изображение мозга крысы на 1-й день после инъекции коллагеназы, «ТТТ 1 неделя» указывает на изображение мозга

крысы на 7-й день после инъекции тестируемого раствора, содержащего SMTP-7, «без ТТТ 1 неделя» указывает на изображение мозга крысы на 7-й день после отсутствия инъекции тестируемого раствора, а «несущая среда 1 неделя» указывает на изображение мозга крысы на 7-й день после инъекции физиологического раствора вместо исследуемого раствора. На ФИГ. 6 четыре образца показаны для «ТТТ 1 неделя», и по три образца показаны для каждого из «без ТТТ 1 неделя» и «несущая среда 1 неделя». По результатам МРТ-измерения объем гематомы измеряли с помощью ImageJ. На ФИГ. 7 представлен объем гематомы на 7-й день после инъекции коллагеназы, а на ФИГ. 8 представлено изменение объема гематомы от объема гематомы в 1-е сутки после введения коллагеназы. На ФИГ. 7 вертикальная ось показывает объемную долю гематомы на усиленном T2-изображении МРТ в процентах. Кроме того, «исходный уровень ICN» указывает на крыс на 1-й день после инъекции коллагеназы, «ICN» указывает на крыс на 7-й день после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «носитель» указывает на крыс на 7-й день после инъекции физиологического раствора вместо тестируемого раствора, а «лечение» указывает на крыс на 7-й день после инъекции тестируемого раствора, содержащего SMTP-7. На ФИГ. 8 горизонтальная ось представляет количество дней после инъекции коллагеназы, а вертикальная ось представляет процент объема гематомы в объеме головного мозга в каждый момент времени. Кроме того, наблюдался отек вокруг гематомы и обусловленный этим масс-эффект. Результаты показаны на ФИГ. 9. На ФИГ. 9 «исходный уровень ICN 24 часа» указывает на изображение мозга крысы на 1-й день после инъекции коллагеназы, «ТТТ 1 неделя» указывает на изображение мозга крысы на 7-й день после инъекции тестируемого раствора, содержащего SMTP-7, «без ТТТ 1 неделя» указывает на изображение мозга крысы на 7-й день после отсутствия инъекции тестируемого раствора, а «несущая среда 1 неделя» указывает на изображение мозга крысы на 7-й день после инъекции физиологического раствора вместо исследуемого раствора. На ФИГ. 9 четыре образца показаны для «ТТТ 1 неделя», и по три образца показаны для каждого из «без ТТТ 1 неделя» и «несущая среда 1 неделя». Кроме того, объем отека головного мозга был определен на основе этих результатов наблюдения с помощью ImageJ. На ФИГ. 10 представлен объем отека головного мозга на 7-й день после инъекции коллагеназы. На ФИГ. 10 вертикальная ось указывает долю (%) объема отека мозга в объеме мозга, «исходный уровень ICN» указывает на крыс на 1-й день после инъекции коллагеназы, «ICN» указывает на крыс на 7-й день после инъекции коллагеназы, для которых тестируемый раствор не вводили, «несущая среда» указывает на крыс на 7-й день после инъекции физиологического раствора вместо тестируемого раствора, а «лечение» указывает на крыс на 7-й день после инъекции тестируемого раствора, содержащего SMTP-7. Как показано на ФИГ. 6- 10, заметное уменьшение как гематом, так и отека в головном мозге наблюдалось у индивидуумов, которым вводили испытуемый раствор, содержащий SMTP-7.

[0108] <Пример 4> Как и в примере 1, выполняли инъекцию коллагеназы и инъекцию тестируемого раствора, а на 7-й день после инъекции коллагеназы проводили

тест лабиринта Барнса Этот тест позволяет оценить обучение пространственному ориентированию и память. Тест проводили с помощью акриловой платформы серого цвета диаметром 122 см, при этом акриловая платформа имела 18 отверстий, расположенных по внешней окружности. За поведением крыс наблюдали, помещая камеру на головы крыс. Оценку проводили на основе времени, необходимого для нахождения ящика для побега. Обучение выполняли путем проведения тестов два раза в день, и тесты проводились до 10-го дня после инъекции коллагеназы. В каждом тесте крысы стартовали из стартового ящика, расположенного в центре лабиринта, сначала оставались в стартовом ящике 30 секунд, а затем свободно обыскивали лабиринт. Когда крысы прибывали в ящик для отступления, крыс держали в ящиках для побега в течение 30 секунд и возвращали в клетку для выращивания. Если крысы не добирались до ящика для побега в течение времени теста до 300 секунд, крыс поднимали, выдерживали в ящике для побега в течение 30 секунд и возвращали в клетку для выращивания. Оценивали время и количество неправильных отверстий, в которых крысы оставались, пока не добрались до ящика для побега. Следует отметить, что в варианте осуществления 4 крыс, не подвергавшихся никакому лечению, также тестировали в качестве контроля. На ФИГ. 11 показаны пути крыс на 7-й день (тренировочный день 1 на фигуре) и на 10-й день (4-й тренировочный день на фигуре) после инъекции коллагеназы. На ФИГ. 11 «ICN» обозначает крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «несущая среда» обозначает крыс после инъекции физиологического раствора вместо испытуемого раствора, а «лечение» обозначает крыс после инъекции испытуемого раствора, содержащего SMTP-7. На ФИГ. 12 и ФИГ. 13 показано необходимое время и количество неправильных отверстий, оставшихся до прибытия в ящик для побега на 10-й день после инъекции коллагеназы. На ФИГ. 12-15 «ICN» обозначает крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «несущая среда» обозначает крыс после инъекции физиологического раствора вместо испытуемого раствора, а «лечение» обозначает крыс после инъекции испытуемого раствора, содержащего SMTP-7 и «контроль» указывает на здоровых крыс, которым не вводили коллагеназу. Кроме того, на ФИГ. 14 и ФИГ. 15 показано хронологическое изменение требуемого времени и количества неправильных отверстий за каждый день с 7-го по 10-й день после инъекции коллагеназы, то есть степень обучения. День 1 на ФИГ. 14 и ФИГ. 15 указывает на 7-й день после инъекции коллагеназы. Как показано на ФИГ. 11 и ФИГ. 15, заметное улучшение способности к обучению наблюдалось у индивидуумов, которым вводили тестовый раствор, содержащий SMTP-7

[0109] <Пример 5> Как и в примере 1, выполняли инъекцию коллагеназы и инъекцию испытуемого раствора, и двигательную функцию крысы оценивали, заставляя крыс ходить по кабелю локальной сети (LAN). Крыс размещали вдоль кабеля LAN на высоте 60 см над полом и наблюдали гемиплегию, позу на кабеле, активность и выносливость в течение 60 секунд. Баллы по каждому пункту начисляли в соответствии со следующими критериями, и определяли общую сумму баллов (от 0 до 10 баллов).

[0110] <Правосторонний паралич> [Передние конечности] 0 баллов: При

правостороннем параличе 1 балл: Когда нет правостороннего паралича [Задние ноги] 0 баллов: При правостороннем параличе 1 балл: Когда нет правостороннего паралича

[0111] <Позиция на кабеле> 0 баллов: Не может продержаться (зависнуть) даже 10 секунд 1 балл: Зависает на 10 или более секунд, но не может оставаться ортогональным по отношению к кабелю LAN в течение 30 секунд 2 балла: Может оставаться ортогонально по отношению к кабелю LAN в течение 30 секунд и более, но не может оставаться параллельно кабелю локальной сети в течение 30 секунд. 3 балла: Может оставаться параллельно кабелю LAN в течение 30 секунд и более

[0112] <Активность> [Непрерывность активности] 0 баллов: Не может оставаться активным в течение 10 секунд 1 балл: Может оставаться активным в течение 10 секунд или дольше [Восстановление осанки] 0 баллов: Не может восстановить осанку после потери равновесия 1 балл: Может восстановить осанку после потери равновесия [Дистанция перемещения] 0 баллов: Не может двигаться на расстояние 10 см 1 балл: Может двигаться на расстояние 10 см и более

[0113] <Выносливость> 0 баллов: Падает с кабеля LAN 2 балла: Не падает с кабеля LAN

[0114] Результаты показаны на ФИГ. 16. Вертикальная ось на ФИГ. 16 иллюстрирует общее число баллов, описанное выше. Следует отметить, что в варианте осуществления 5, крыс, не подвергавшихся никакому лечению, также тестировали в качестве контроля. На ФИГ. 16 «ICH» обозначает крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «несущая среда» обозначает крыс после инъекции физиологического раствора вместо испытуемого раствора, а «лечение» обозначает крыс после инъекции испытуемого раствора, содержащего SMTP-7 и «контроль» указывает на здоровых крыс, которым не вводили коллагеназу. Как показано на ФИГ. 16, заметное улучшение двигательных способностей наблюдалось у индивидуумов, которым вводили тестовый раствор, содержащий SMTP-7

[0115] <Пример 6> Как и в примере 1, выполняли инъекцию коллагеназы и инъекцию тестируемого раствора и получали образцы ткани головного мозга на 7-й день после инъекции коллагеназы. В частности, крыс глубоко анестезировали изофлураном, перфузировали физиологическим раствором и дополнительно перфузировали 4% формальдегидом в 0,1 М фосфатно-солевом буфере (PBS; pH 7,4). Мозг извлекали, затем фиксировали в течение ночи при 4°C с помощью указанного выше раствора PBS, содержащего 4% формальдегида в качестве фиксирующего раствора, и хранили в 10%, 20% и 30% сахарозе в PBS до оседания ткани. Их разрезали вдоль коронарной плоскости с помощью слайсера для мозга (изготовленного Harvard Apparatus) для получения срезов толщиной около 2 мм, которые заливали компаундом с оптимальной температурой резания (ОСТ), замораживали жидким азотом и нарезали на срезы толщиной от 10 до 12 мкм с помощью криостатного микротом. Срезы, соответствующие -3 мм от срединной линии на уровне брегмы, окрашивали гематоксилин-эозином (ГЭ). Микроскопические фотографии их показаны на ФИГ. 17. Масштаб отображения составляет 100 мкм (то же самое относится

и к последующим микроскопическим фотографиям). На ФИГ. 17 «ICH» обозначает крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «несущая среда» обозначает крыс после инъекции физиологического раствора вместо испытуемого раствора, а «SMTP-7» обозначает крыс после инъекции испытуемого раствора, содержащего SMTP-7. На ФИГ. 18 показана площадь поверхности гематомы (мм²), измеренная с помощью ImageJ на срезах. Вертикальная ось на ФИГ. 18 представляет площадь поверхности (мм²) области гематомы, идентифицированной окрашиванием HE. Кроме того, «ICH» указывает на крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «несущая среда» указывает на крыс после инъекции физиологического раствора вместо испытуемого раствора, а «лечение» указывает на крыс после инъекции испытуемого раствора, содержащего SMTP-7. Как показано на ФИГ. 17 и ФИГ. 18, у индивидуумов, которым вводили испытуемый раствор, содержащий SMTP-7, наблюдалось заметное уменьшение гематомы.

[0116] <Пример 7> Срезы толщиной 10 мкм, созданные таким же образом, как в примере 6, дважды окрашивали красителем Luxol Fast Blue и красителем крезилвиолет, и в медиальном мозолистом теле наблюдали поражение белого вещества (демиелинизацию). Микроскопические фотографии их показаны на ФИГ. 19. На ФИГ. 19 «ICH» обозначает крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «несущая среда» обозначает крыс после инъекции физиологического раствора вместо испытуемого раствора, а «SMTP-7» обозначает крыс после инъекции испытуемого раствора, содержащего SMTP-7. Кроме того, плотность миелина в белом веществе измеряли в местах, ипсилатеральных, контралатеральных и центральных по отношению к месту инъекции коллагеназы. Результаты показаны на ФИГ. 20 и ФИГ. 21. На ФИГ. 20 вертикальная ось иллюстрирует плотность миелина (среднее значение) в белом веществе. На ФИГ. 20 «ипсилатеральная» представляет собой ту же сторону, что и инъекция коллагеназы, а «контралатеральная» представляет собой сторону, противоположную инъекции коллагеназы (то же самое применяется в дальнейшем). На ФИГ. 21 вертикальная ось иллюстрирует плотность миелина (значение для каждого индивидуума) в центре белого вещества. На ФИГ. 20 и ФИГ. 21 «ICH» обозначает крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «несущая среда» обозначает крыс после инъекции физиологического раствора вместо испытуемого раствора, а «лечение» обозначает крыс после инъекции испытуемого раствора, содержащего SMTP-7. Как показано на ФИГ. 19- 21, у индивидуумов, которым вводили испытуемый раствор, содержащий SMTP-7, наблюдалось заметное уменьшение гематомы.

[0117] <Пример 8> Срезы толщиной от 10 мкм до 12 мкм (-3 мм от срединной линии на уровне брегмы), приготовленные так же, как в примере 6, обрабатывали 10% раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) в течение 2 часов при комнатной температуре для блокировки сайтов неспецифического связывания, и заблокированные срезы инкубировали с антителами против расщепленной каспазы 3 (Asp175) (9661 от Cell Signaling Technology Corporation). Затем срезы обрабатывали биотинилированными вторичными антителами

(1:200; Vector Laboratory) и визуализировали с помощью 0,01% тетрагидрохлорида диаминобензидина и 0,005% перекиси водорода в 50 ммоль/л трис-HCl (pH=7,6). Микроскопические фотографии их показаны на ФИГ. 22 и ФИГ. 23. На ФИГ. 22 и ФИГ. 23 «ICH» обозначает крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили испытуемый раствор, «несущая среда» обозначает крыс после инъекции физиологического раствора вместо испытуемого раствора, а «лечение» обозначает крыс после инъекции испытуемого раствора, содержащего SMTP-7. Кроме того, в двух местах коры головного мозга случайным образом выбирали интересующую область (ROI) площадью 100 мкм², подсчитывали количество иммунопозитивных клеток в каждой ROI и рассчитывали среднее значение. На ФИГ. 24 вертикальная ось представляет количество иммунопозитивных клеток на 100 мкм² области интереса, «ICH» указывает крыс после инъекции коллагеназы, которым не вводили тестируемый раствор, «несущая среда» указывает на крыс после инъекции физиологического раствора вместо тестируемого раствора, а «лечение» указывает на крыс после инъекции тестируемого раствора, содержащего SMTP-7. Результаты показаны на ФИГ. 24. Как показано на ФИГ. 22- 24, число клеток, экспрессирующих каспазу-3, которая является индикатором апоптоза, заметно снижается как в ипсилатеральном (ипсилатеральном), так и в контралатеральном (контралатеральном) направлении у индивидуумов, которым вводили испытуемый раствор, содержащий SMTP-7.

[0118] <Пример 9> Помимо применения антител против GFAP (астроцитов; мышинных mAb 3670; Cell Signaling Technology) вместо антител против расщепленной каспазы-3 (Asp175), проводили тест на окрашивание антител, как в примере 8. Микроскопические фотографии показаны на ФИГ. 25 и ФИГ. 26, а число иммунопозитивных клеток показано на ФИГ. 27. В свете результатов иммунного окрашивания антителами против GFAP, который является маркером астроцитов, можно понять, что повреждение нервных клеток значительно снижается у индивидуумов, которым вводили тестируемый раствор, содержащий SMTP-7, как показано на ФИГ. 25- 27.

[0119] <Пример 10> Помимо применения антител против Iba-1 (019-19741; Wako; Cell Signaling Technology) вместо антител против расщепленной каспазы-3 (Asp175), проводили тест на окрашивание антител, как в примере 8. Микроскопические фотографии показаны на ФИГ. 28 и ФИГ. 29, и число иммунопозитивных клеток показано на ФИГ. 30. В свете результатов иммунного окрашивания антителами против Iba-1, который является маркером, специфичным для макрофагов/микроглии, можно понять, что воспаление также значительно снижается у индивидуумов, которым вводили тестируемый раствор, содержащий SMTP-7, как показано на ФИГ. 28- 30.

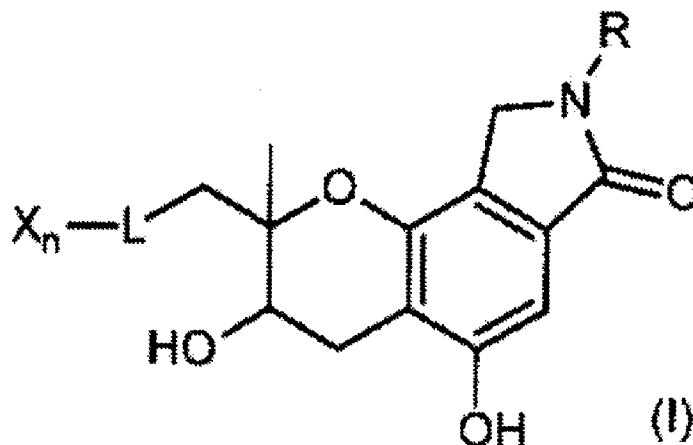
[0120] В свете приведенных выше результатов можно видеть, что соединение по формуле (I) обладает превосходным терапевтическим и профилактическим действием при кровоизлияниях в мозг.

[0121] Все документы, патентные заявки и технические стандарты, указанные в настоящем описании изобретения, включены в настоящее описание изобретения

посредством ссылки, как если бы были описаны специально и индивидуально для каждого из документов, патентных заявок и технических стандартов, которые были включены путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство, применяемое для лечения или предупреждения кровоизлияния в мозг, содержащее соединение формулы (I), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват в качестве активного

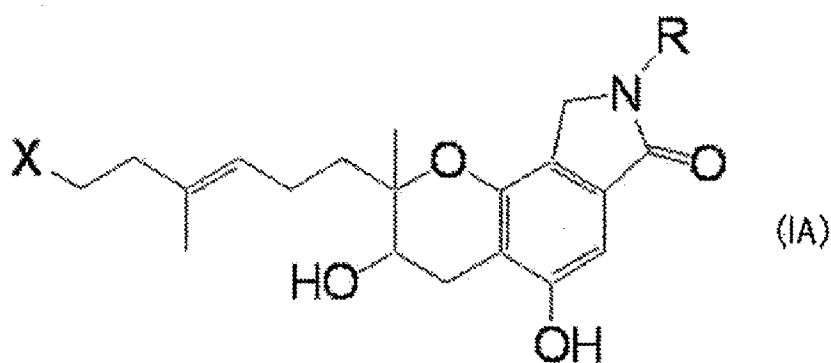


ингредиента: [Формула 1]

где в

формуле (I) L представляет собой алифатическую углеводородную группу, содержащую от 4 до 10 атомов углерода, X представляет собой гидроксильную группу или карбоксильную группу, n равно целому числу от 0 до 2, а R представляет собой атом водорода или заместитель, имеющий молекулярную массу 1000 или менее.

2. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение формулы (IA), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват: [Формула 2]

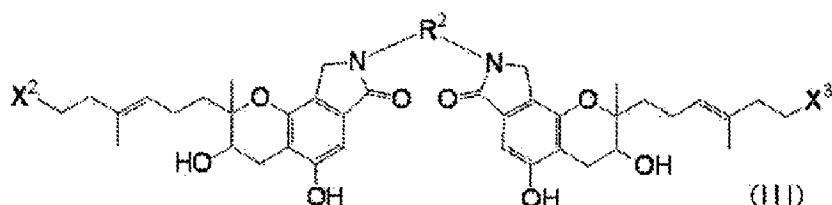
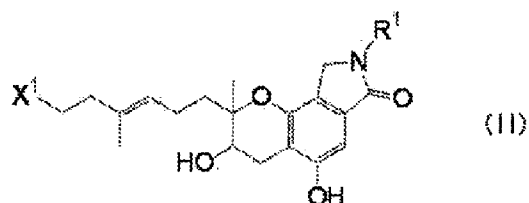


и в формуле (IA) X

представляет собой -CHY-C(CH₃)₂Z, Y и Z, каждый независимо, представляют собой -H или -OH или вместе образуют простую связь, и R представляет собой атом водорода или заместитель, имеющий молекулярную массу 1000 или менее.

3. Лекарственное средство по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой соединение формулы (II) или формулы (III), приведенной ниже, или

его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват:

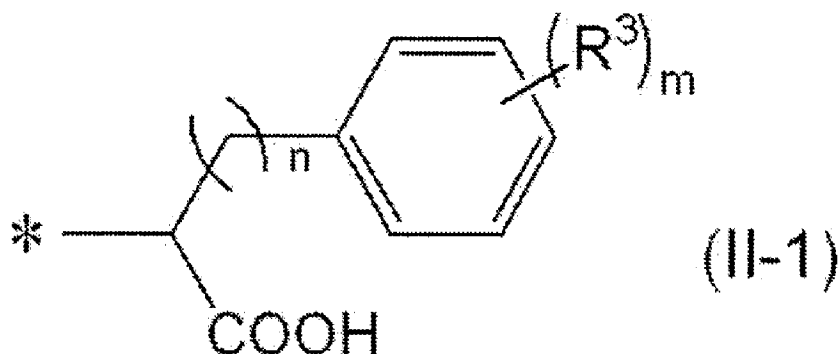


[Формула 3]

в формуле (II) или формуле (III), X^1 , X^2 и X^3 , каждый независимо, представляют собой $-CHY-C(CH_3)_2Z$, Y и Z , каждый независимо, представляют собой $-H$ или $-OH$ или вместе образуют простую связь, и R^1 представляет собой любой из следующих (A) - (D): (A) остаток, полученный путем удаления одной аминогруппы из аминосоединения, выбранного из группы, состоящей из природных аминокислот, D-изомеров природных аминокислот и соединений, полученных путем замещения по меньшей мере одной карбоксильной группы атомом водорода, гидроксильной группой группа или гидроксиметильной группой в природных аминокислотах и D-изомерах природных аминокислот (однако это исключает $-(CH)_2-OH$)

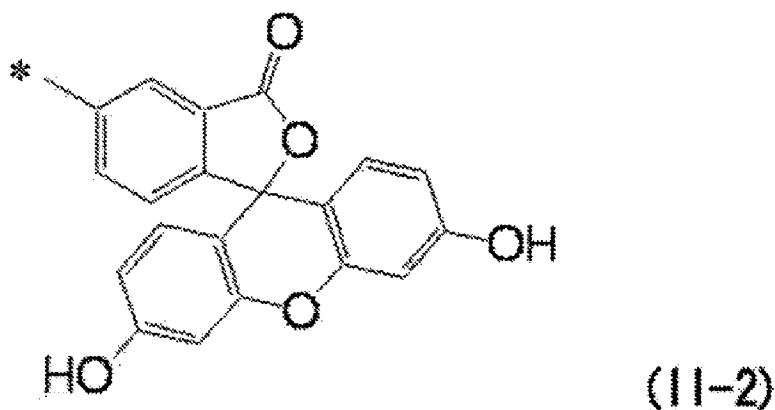
(B) ароматическую группу, имеющую по меньшей мере одну группу, выбранную из группы, состоящей из карбоксильной группы, гидроксильной группы, группы сульфоновой кислоты и вторичной аминогруппы в качестве заместителя или части заместителя, или ароматическую группу, содержащую вторичную аминогруппу и необязательно содержащую атом азота

(C) остаток ароматической аминокислоты по формуле (II-1) (в формуле каждый из R^3 независимо и необязательно представляет собой заместитель и, если присутствует, представляет собой гидроксильную группу, карбоксильную группу или алкильную группу с 1-5 атомами углерода, n представляет собой целое число от 0 до 1, m представляет собой целое число от 0 до 5 и $*$ представляет собой сайт связывания)



[Формула 4]

(D) заместитель, представленный $-L^1-L^2-R^4$ (в формуле L^1 представляет собой связующую группу, которая представляет собой алкеновую группу с 1-4 атомами углерода, имеющую карбоксильную группу, L^2 представляет собой связующую группу, представленную $-NH-C(=O)-$ или $-NH-C(=S)-NH-$, и R^4 представляет собой 9-флуоренилалкоксигруппу, содержащую от 1 до 3 углеродных алкоксигрупп, или полигетероциклическую группу формулы (II-2), приведенной ниже, (в формуле (II-2), * обозначает сайт связывания):



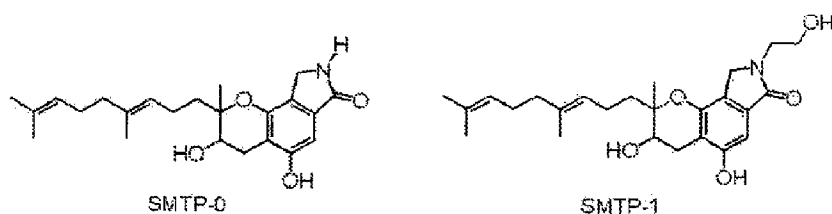
[Формула 5]

и R^2 представляет собой остаток, полученный удалением двух аминогрупп из аминосоединения, выбранного из группы, состоящей из: природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, D-изомеров природных аминокислот, имеющих две аминогруппы, соединений, в которых по крайней мере одна карбоксильная группа находится в природной аминокислоте, имеющей две аминогруппы, или D-изомере природной аминокислоты, имеющей две аминогруппы, заменены атомом водорода, гидроксильной или гидроксиметильной группой, и соединений, представленных $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_n-NH_2$ (n равно целому числу от 0 до 9) и $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_m-S_p-(CH_2)_q-CH(COOH)-NH_2$ (m , p и q , каждый независимо, равны целым числам от 0 до 9).

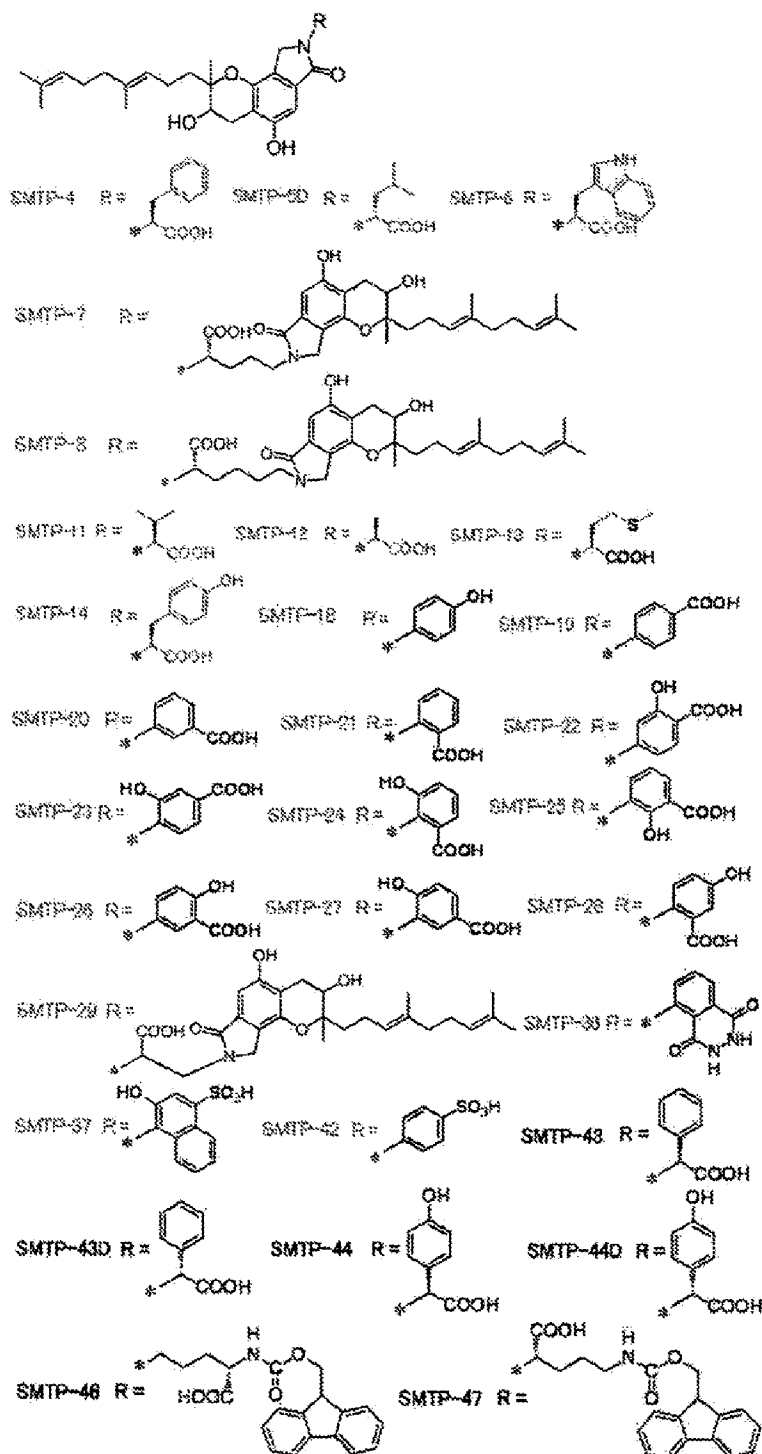
4. Лекарственное средство по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват

представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из SMTP-0 ниже, SMTP-1 ниже, SMTP-4 ниже, SMTP-5D ниже, SMTP-6 ниже, SMTP-7 ниже, SMTP-8 ниже, SMTP-11 до 14 ниже, SMTP-18 до 29 ниже, SMTP-36 ниже, SMTP-37 ниже, SMTP-42 ниже, SMTP-43 ниже, SMTP-43D ниже, SMTP-44 ниже, SMTP-44D ниже, SMTP-46 ниже и SMTP-47 ниже, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват

[Формула 6]



[Формула 7]



и в формуле * представляет сайт связывания.

5. Лекарственное средство по п. 4, отличающееся тем, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват представляет собой SMTP-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

6. Лекарственное средство по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что кровоизлияние в мозг представляет собой внутримозговое кровоизлияние.

7. Лекарственное средство по любому из пп. 1-6, вводимое интрацеребрально.

По доверенности

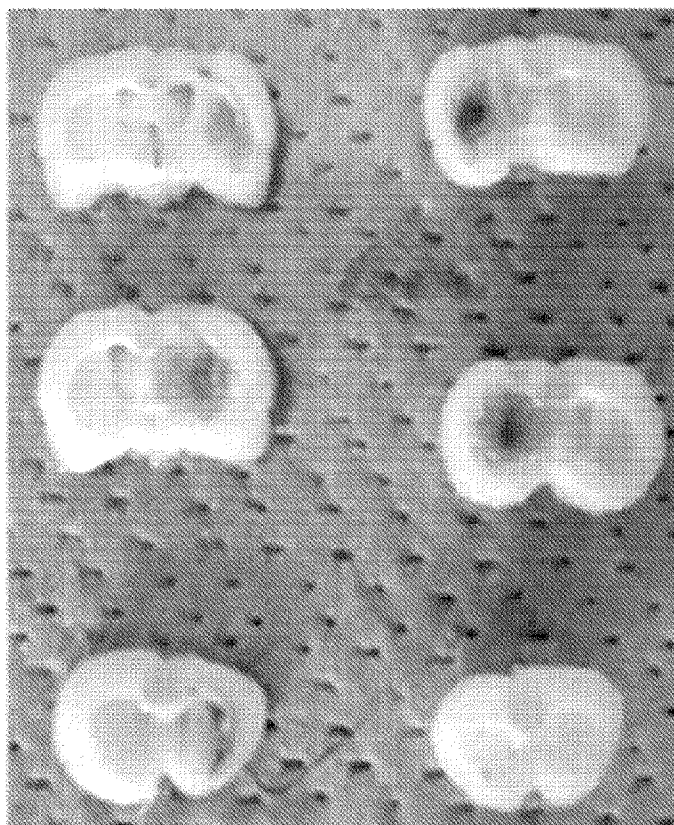
1/20

[Фиг. 1A]

ICH

Несущая среда

Лечение

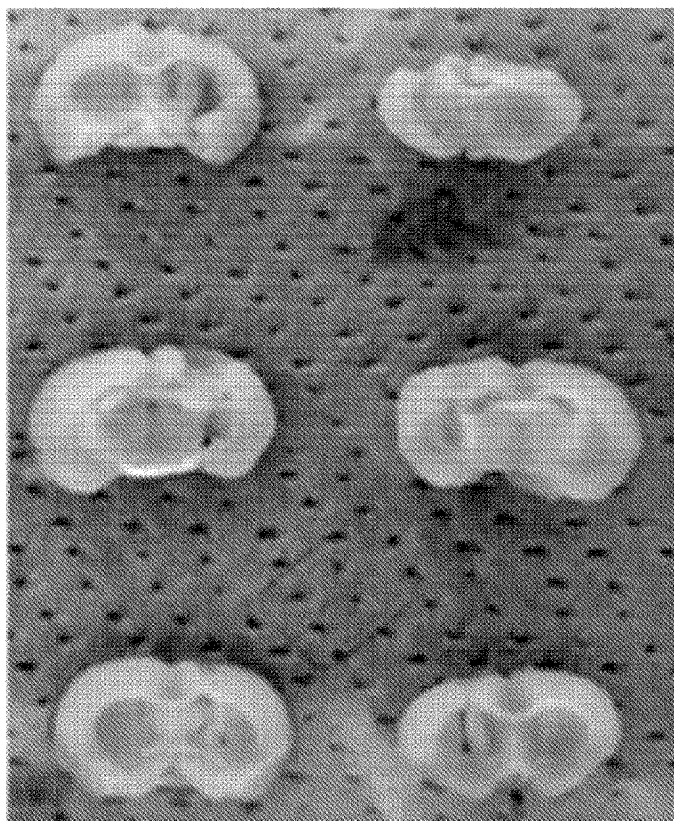


[Фиг. 1B]

ICH

Несущая среда

Лечение

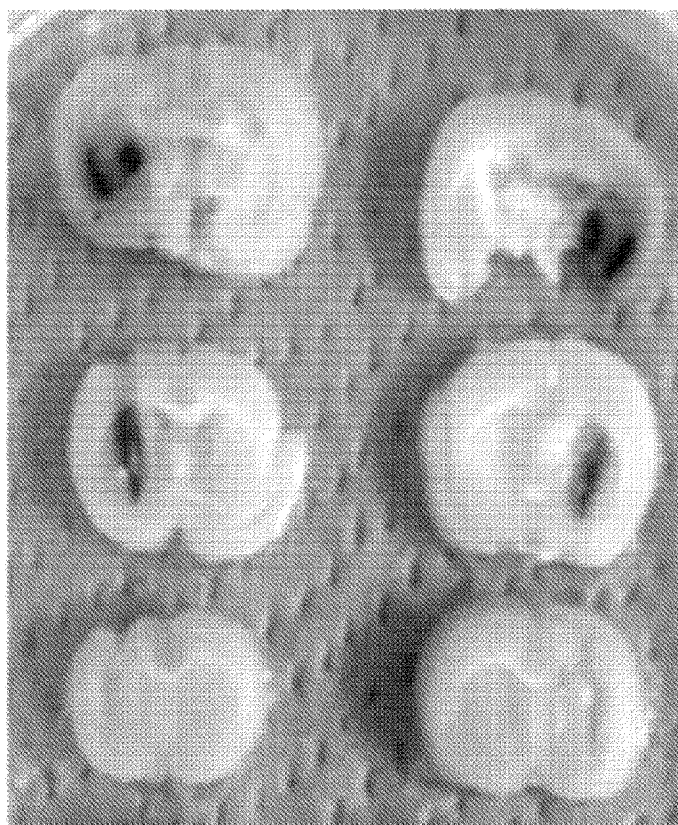


[Фиг. 1С]

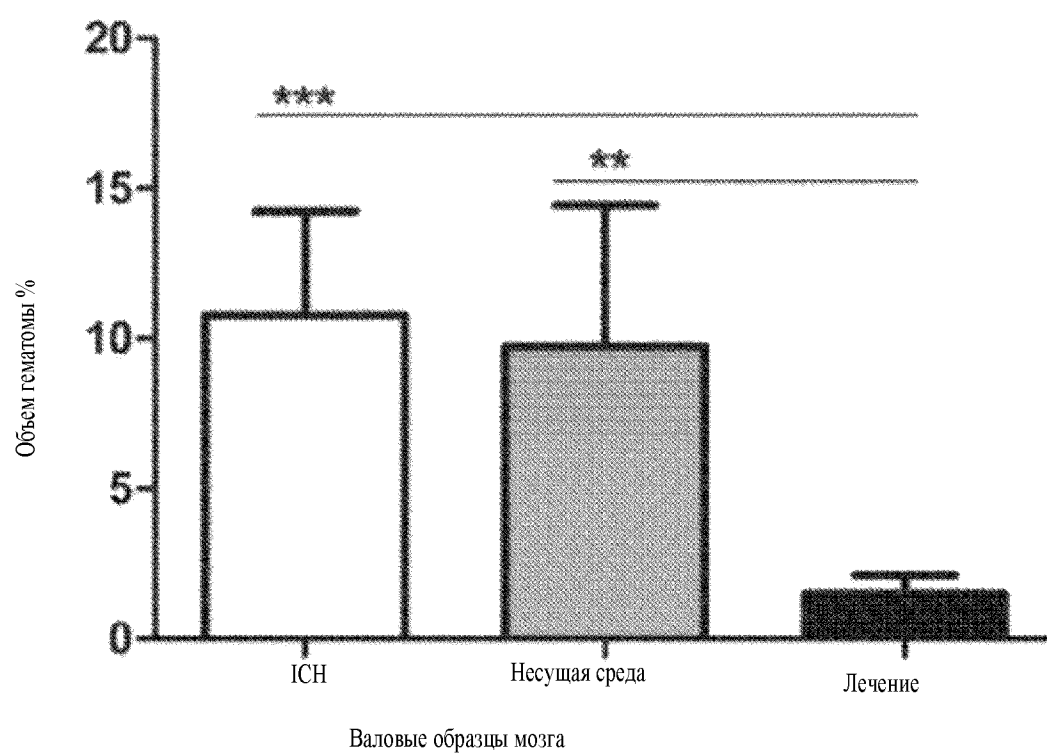
ICH

Несущая среда

Лечение



[Фиг. 2]

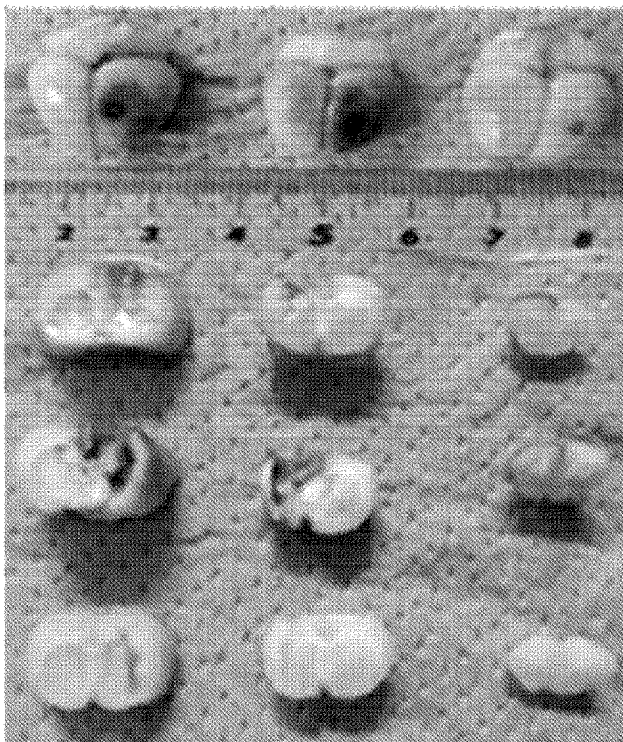


[Фиг. 3А]

IC-I

Несущая среда

Лечение

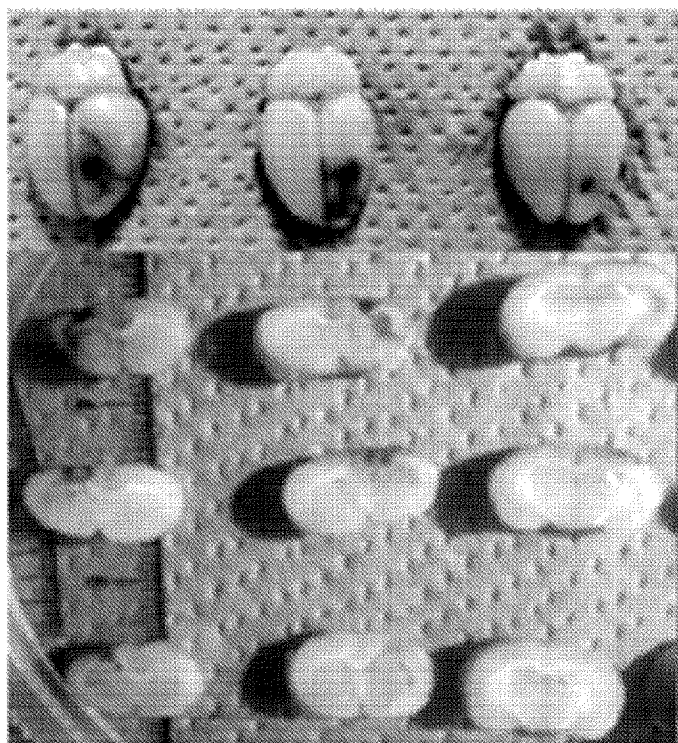


[Фиг. 3В]

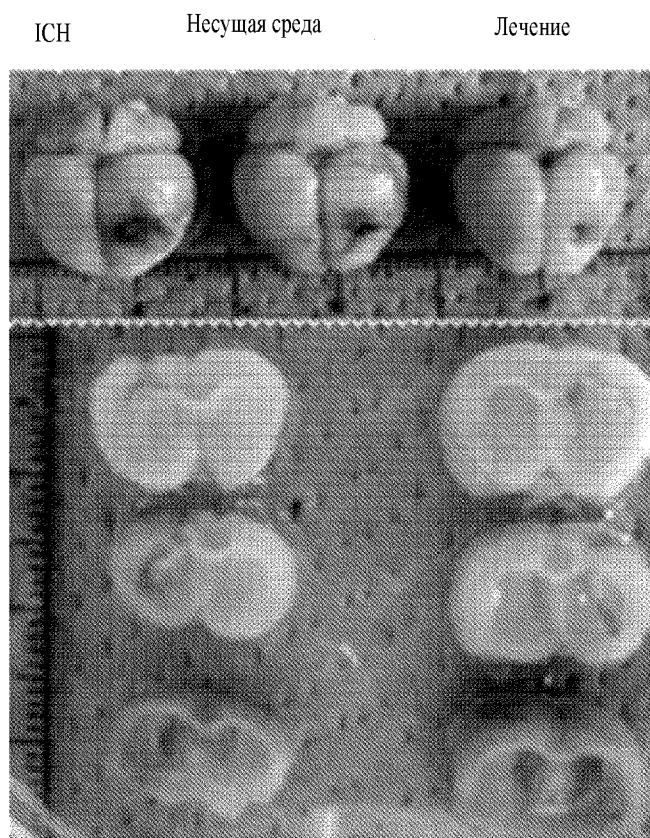
IC-II

Несущая среда

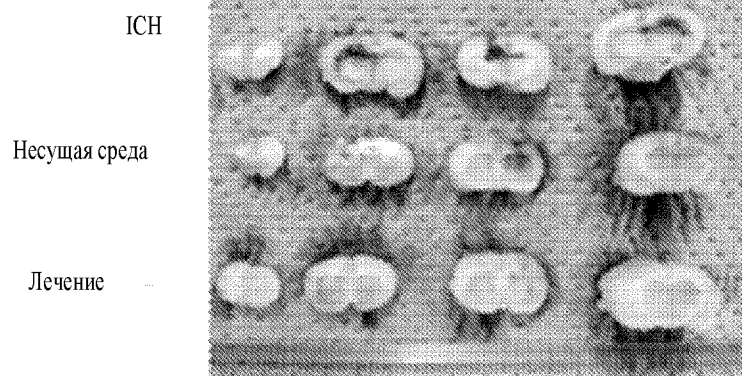
Лечение



[Фиг. 3С]

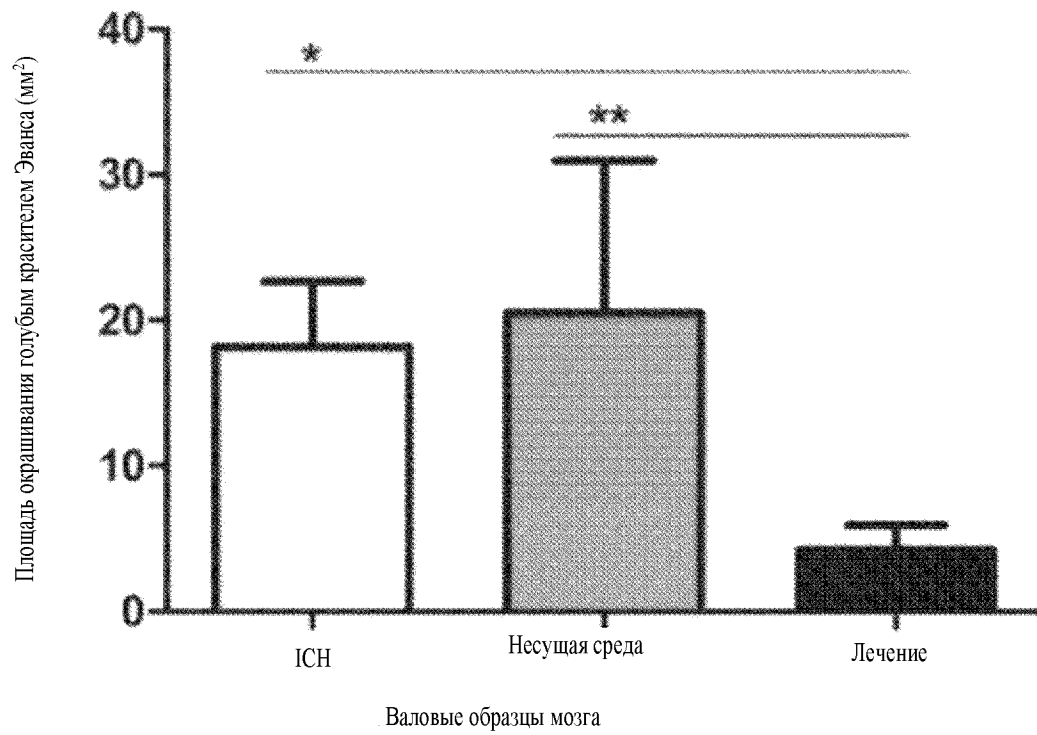


[Фиг. 3D]

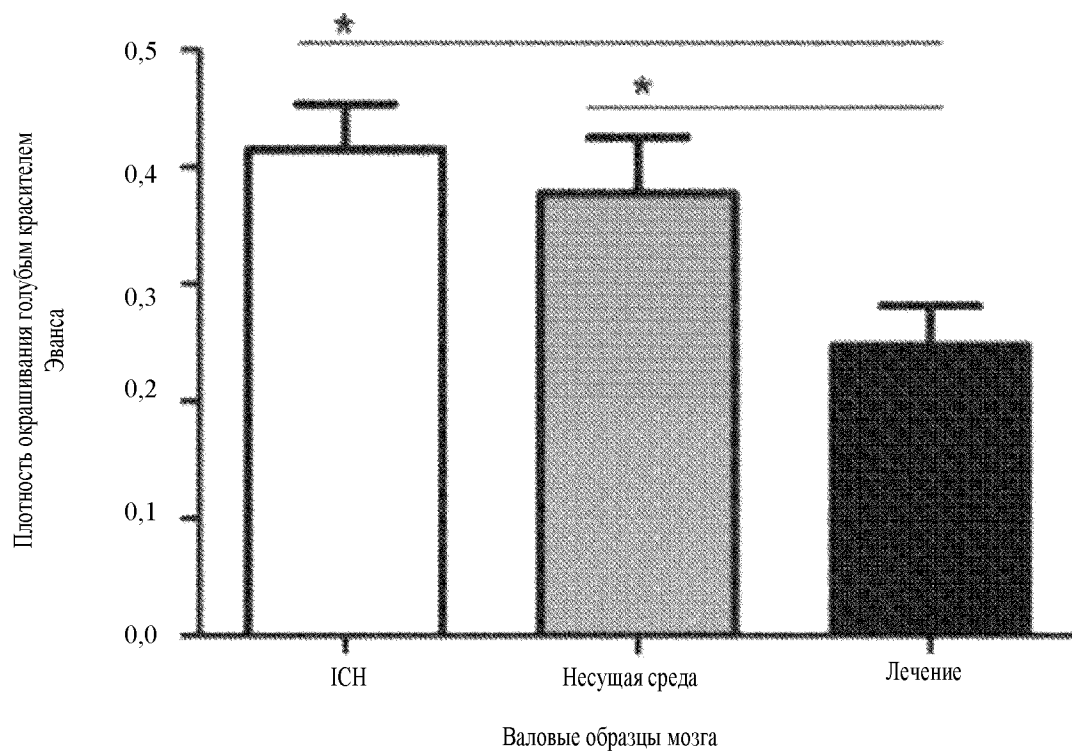


Тромб

[Фиг. 4]



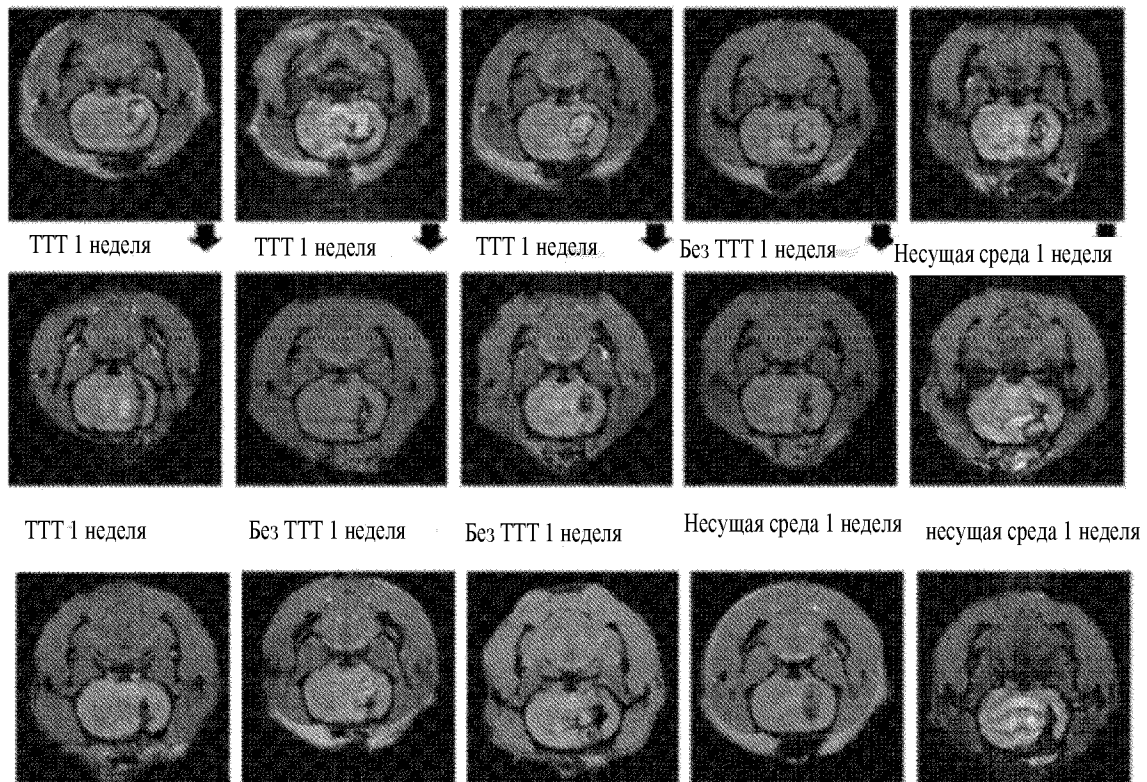
[Фиг. 5]



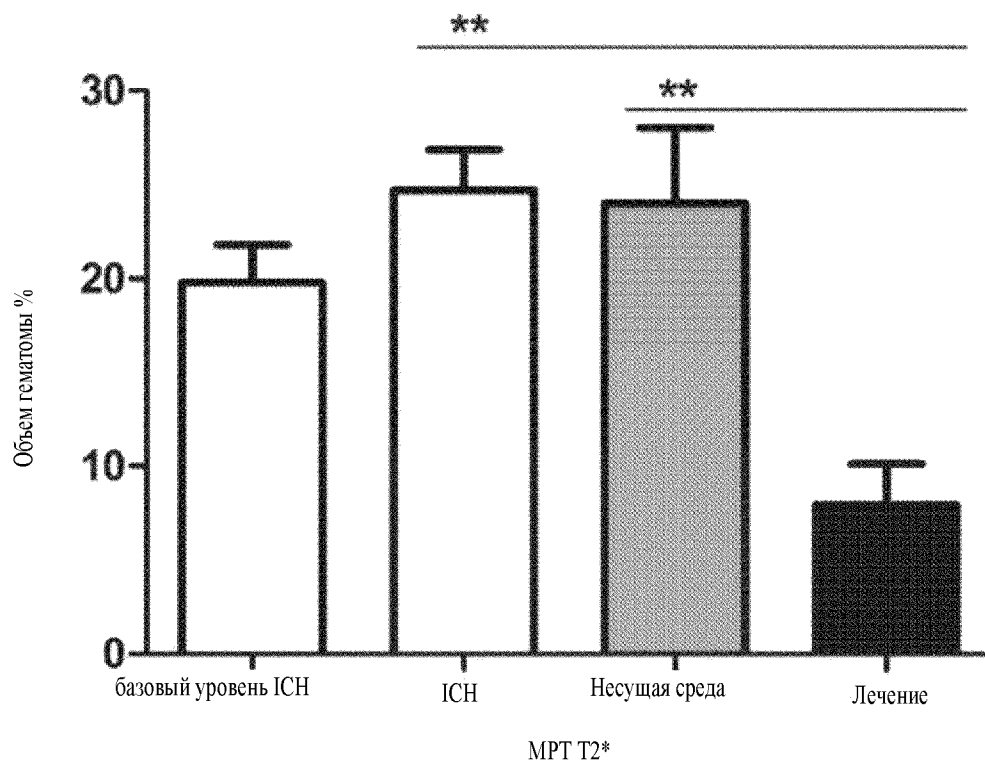
[Фиг. 6]

Базовый уровень ИСН 24 часа

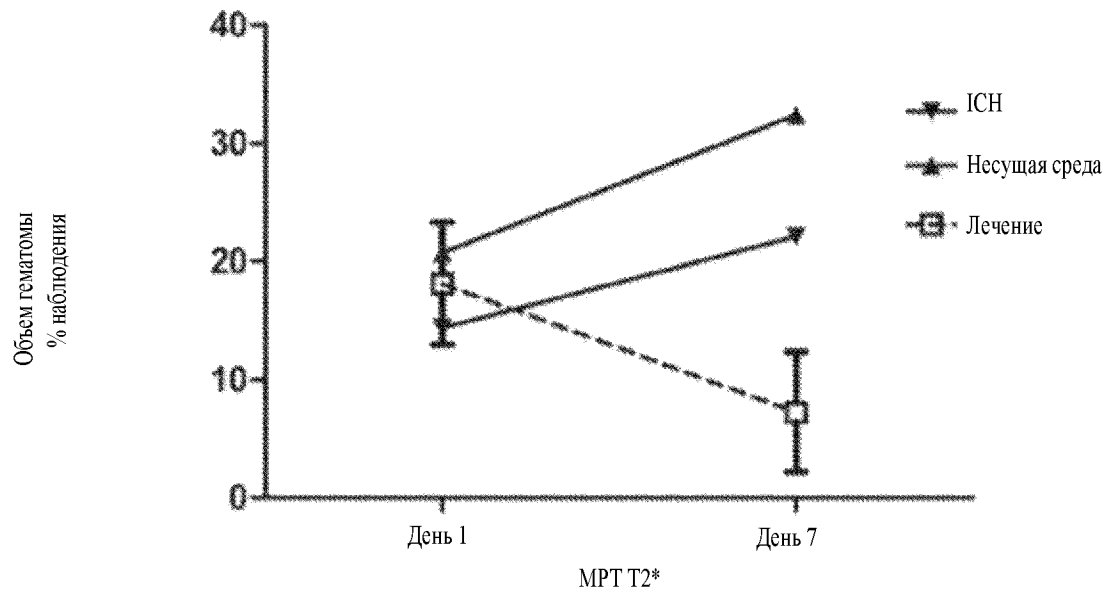
Оценка гематомы



[Фиг. 7]



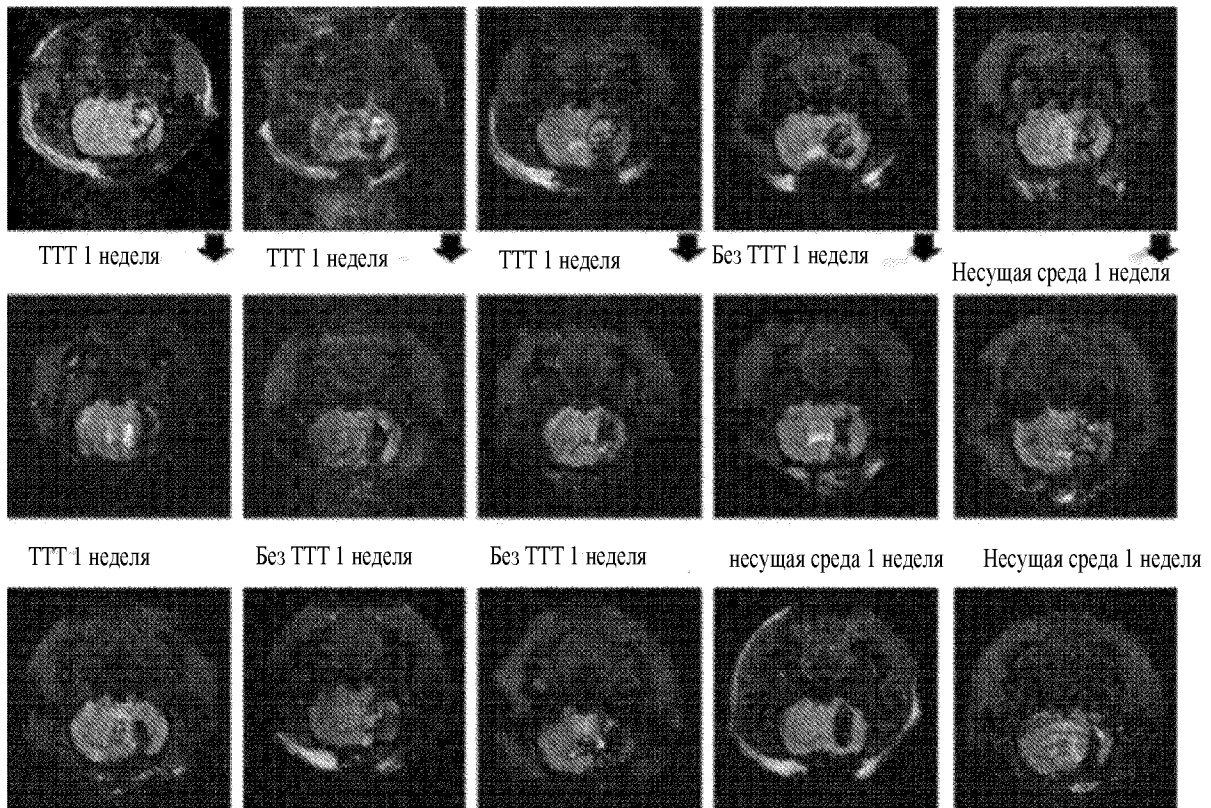
[Фиг. 8]



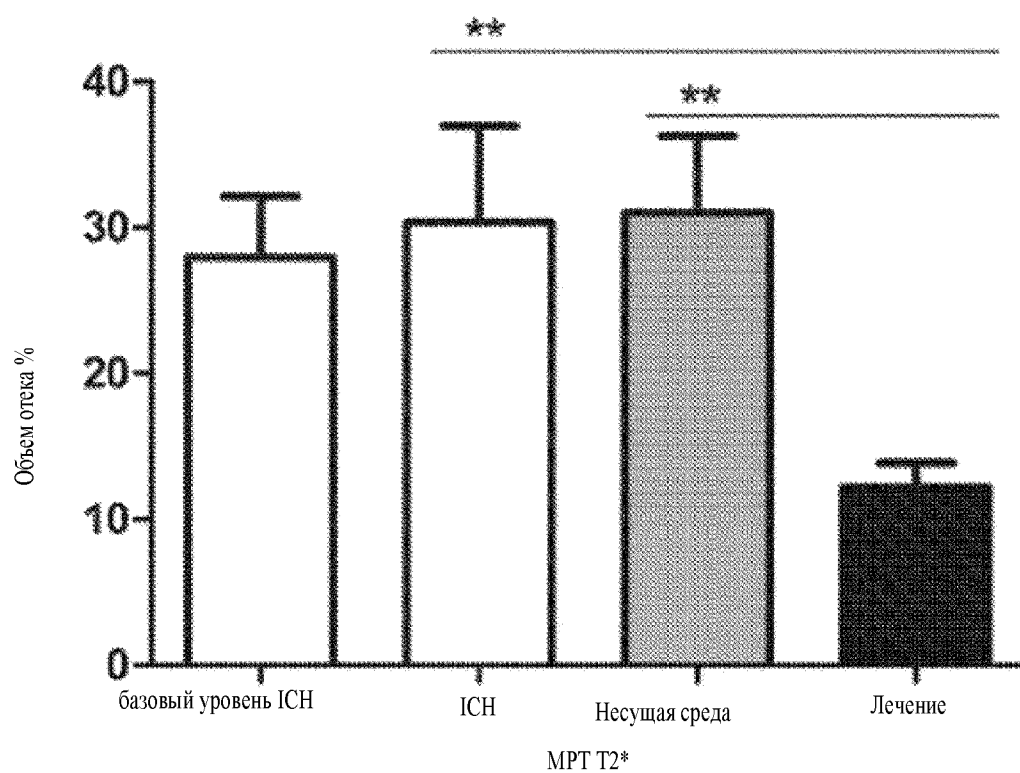
[Фиг. 9]

Базовый уровень ICH 24 часа

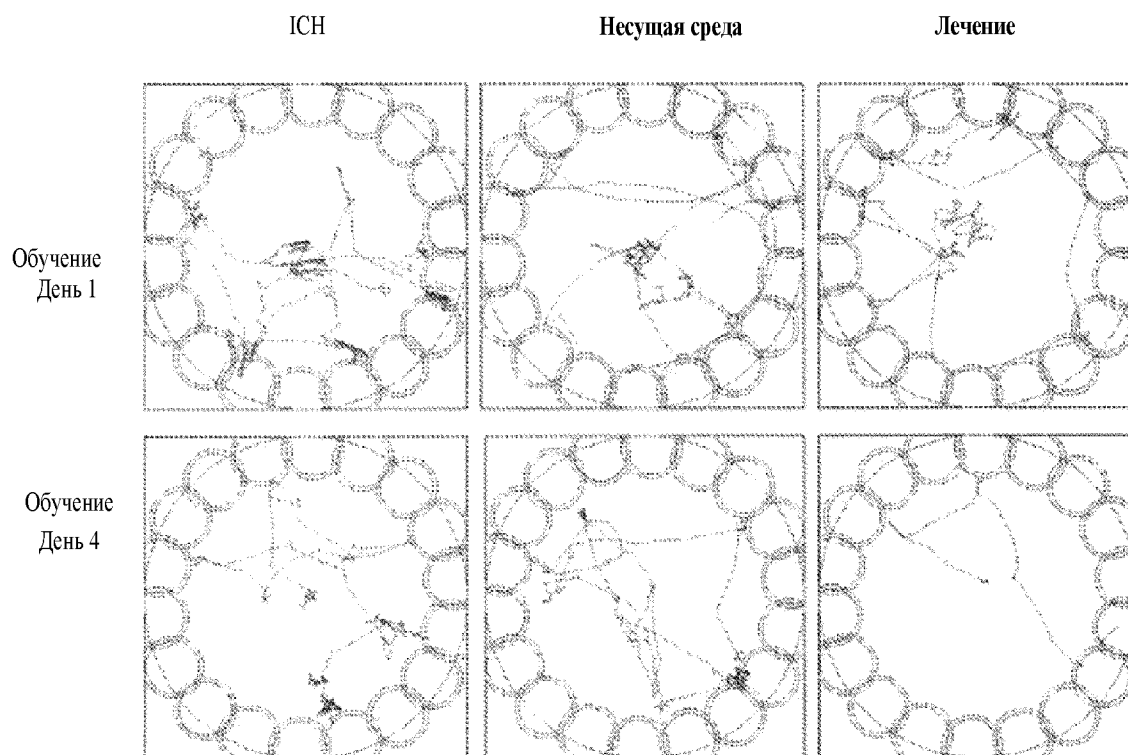
Оценка отека



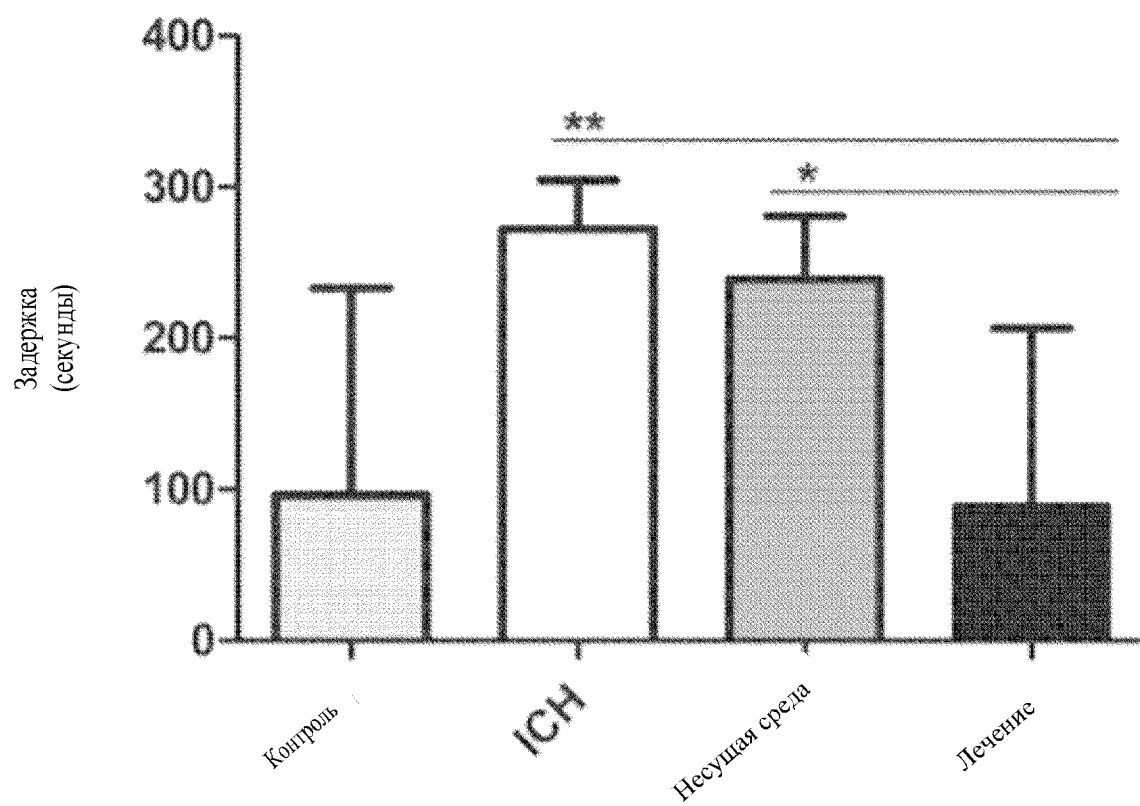
[Фиг. 10]



[Фиг. 11]

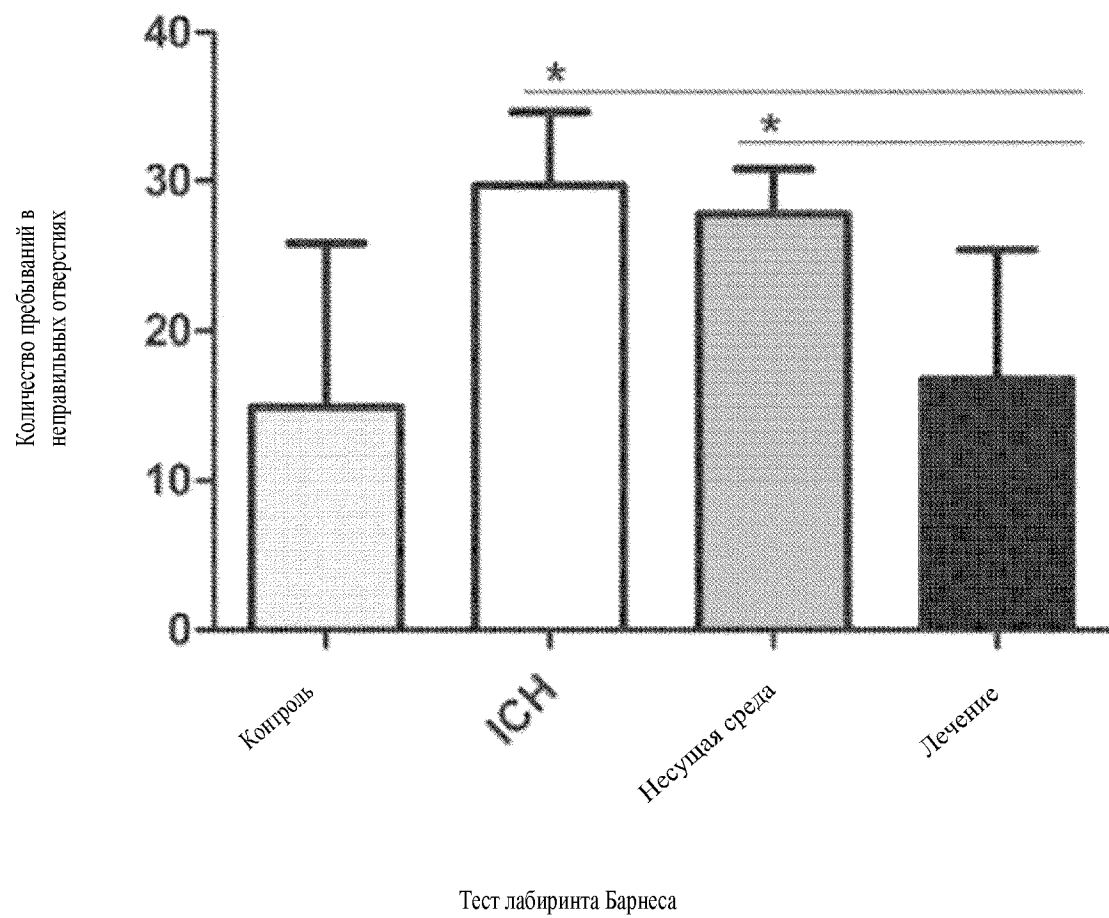


[Фиг. 12]

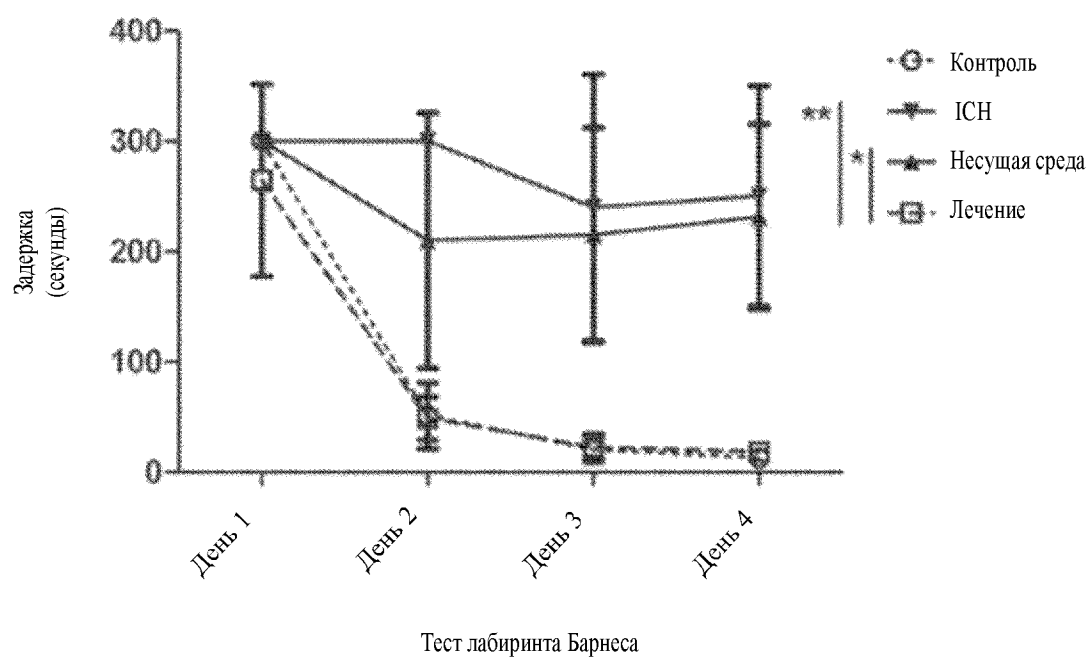


Тест лабиринта Барнеса

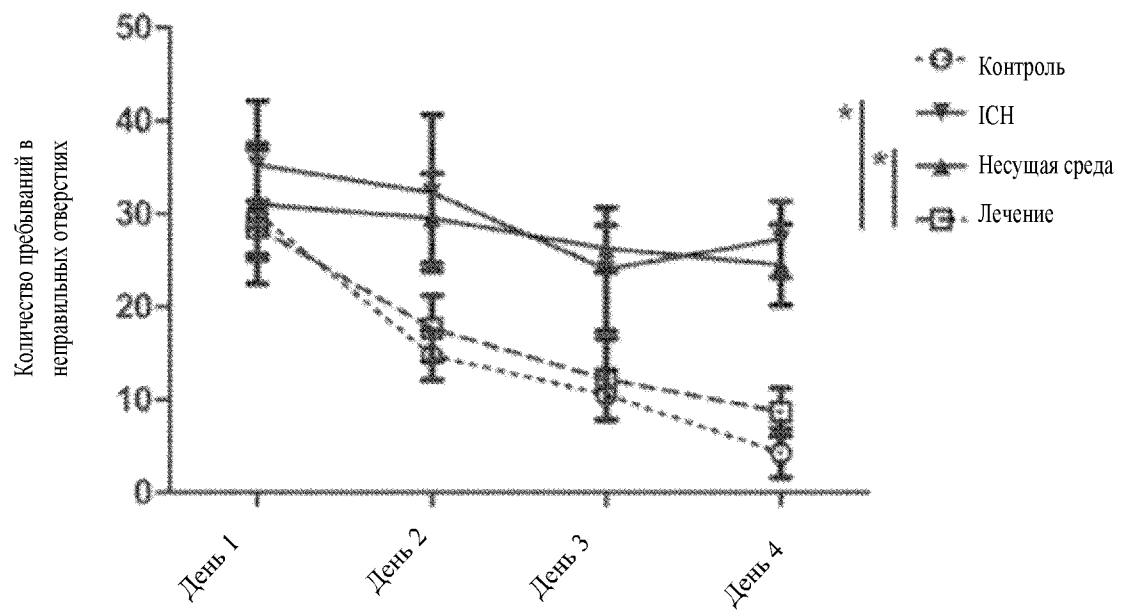
[Фиг. 13]



[Фиг. 14]

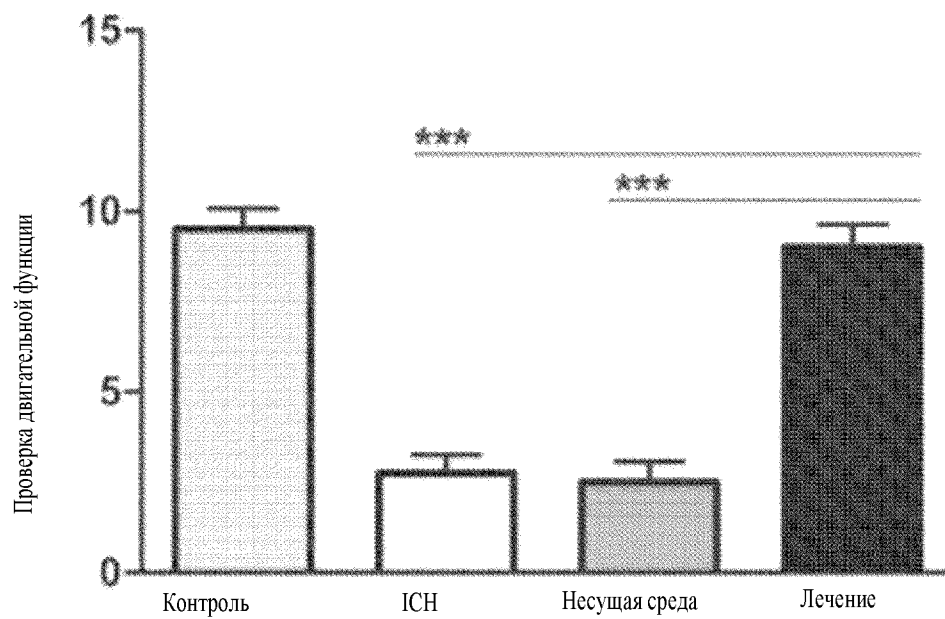


[Фиг. 15]



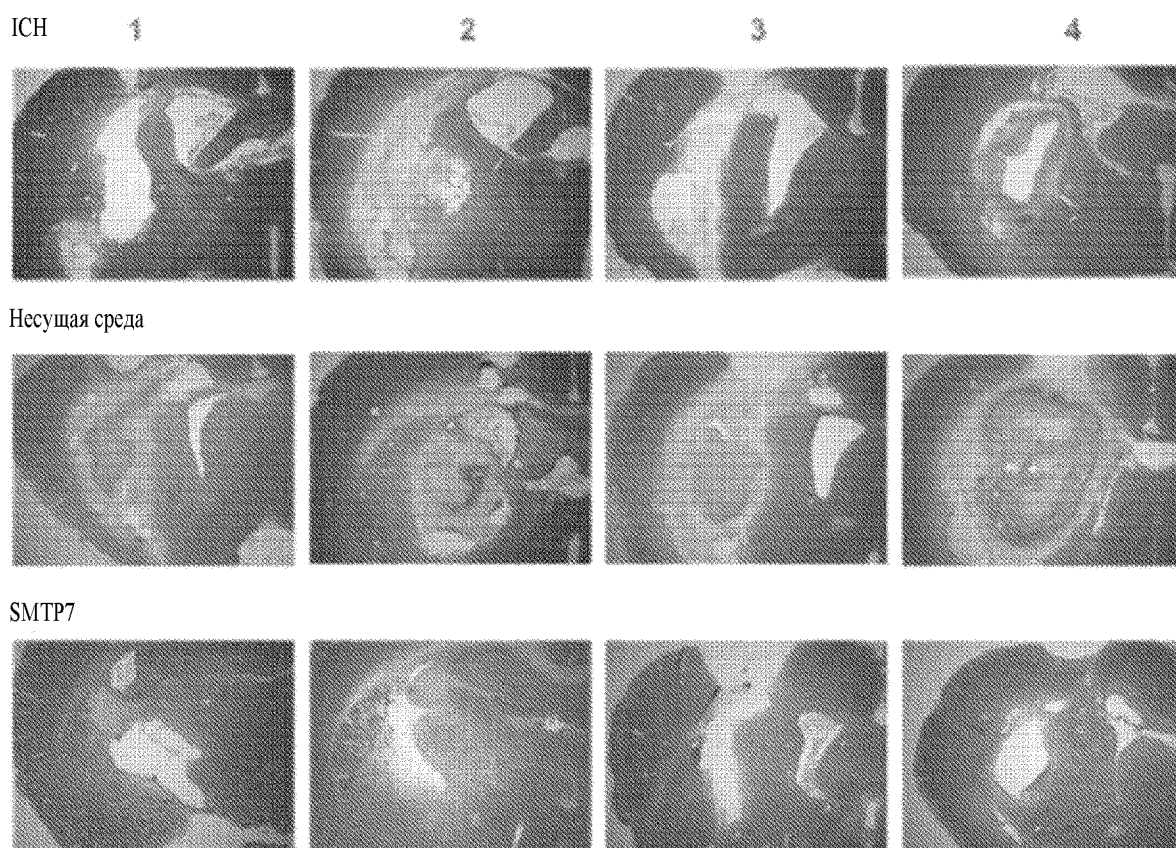
[Фиг. 16]

Тест лабиринта Барнеса

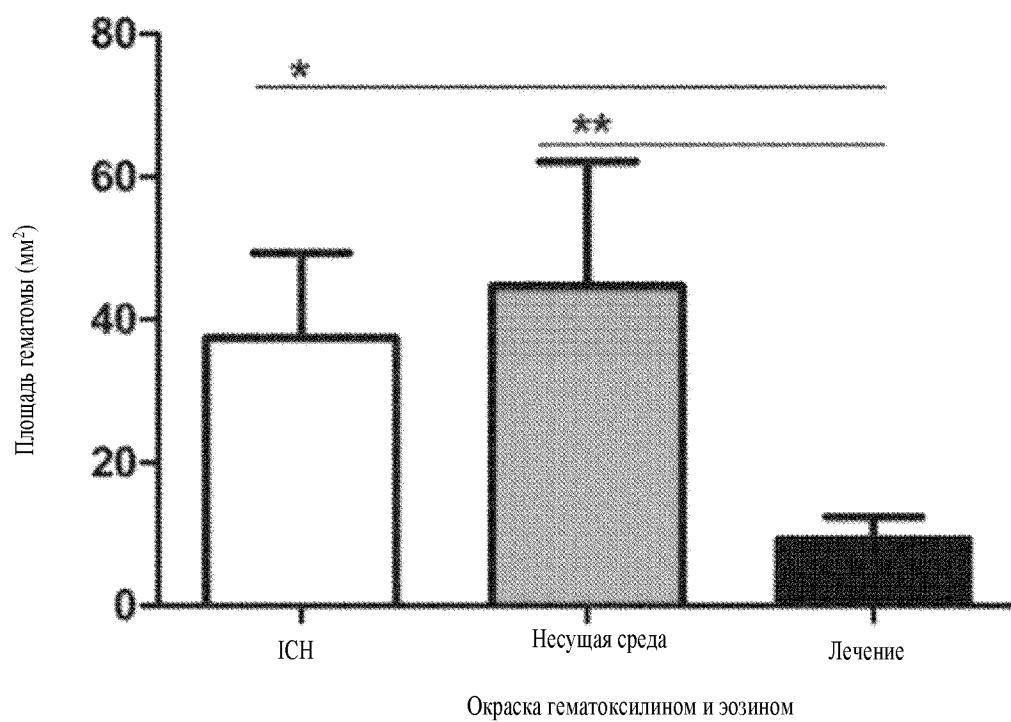


Оценка ходьбы по кабелю LAN (число баллов)
 Лучший результат — 10, а худший — 0.

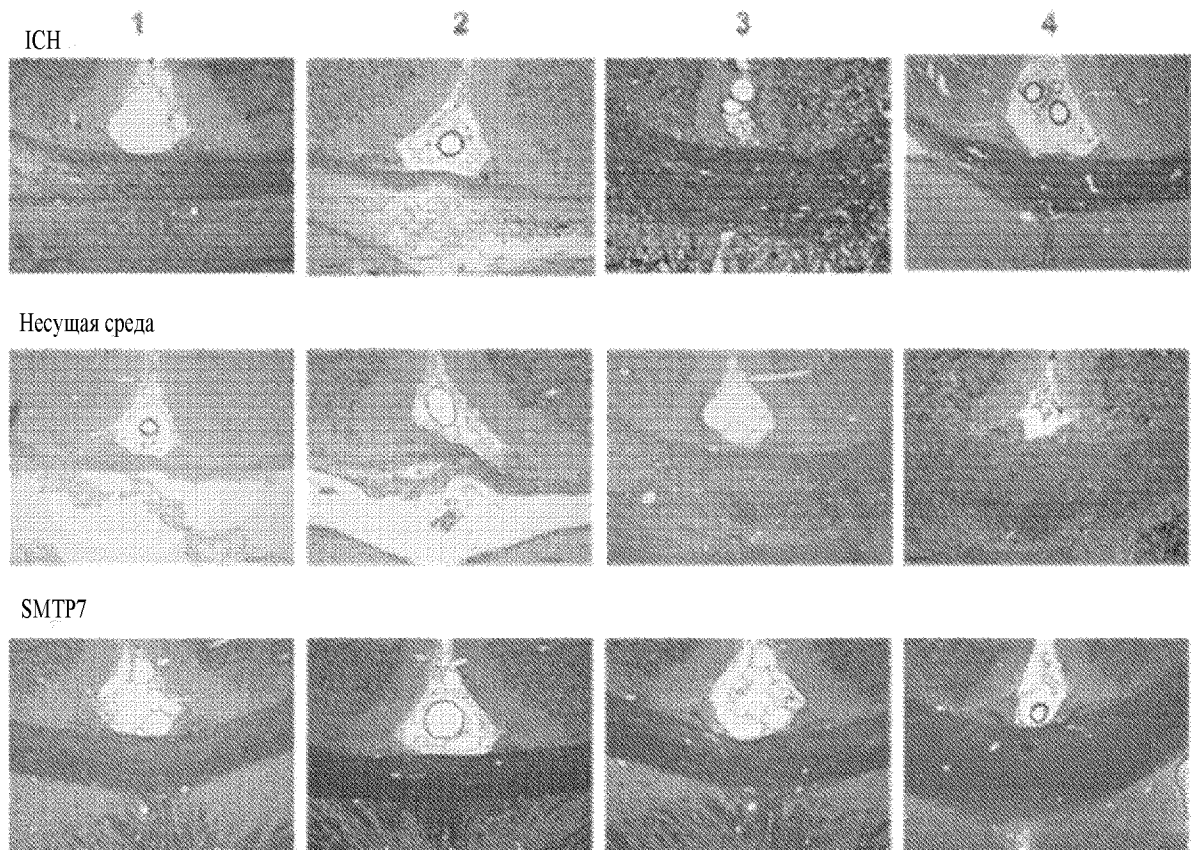
[Фиг. 17]



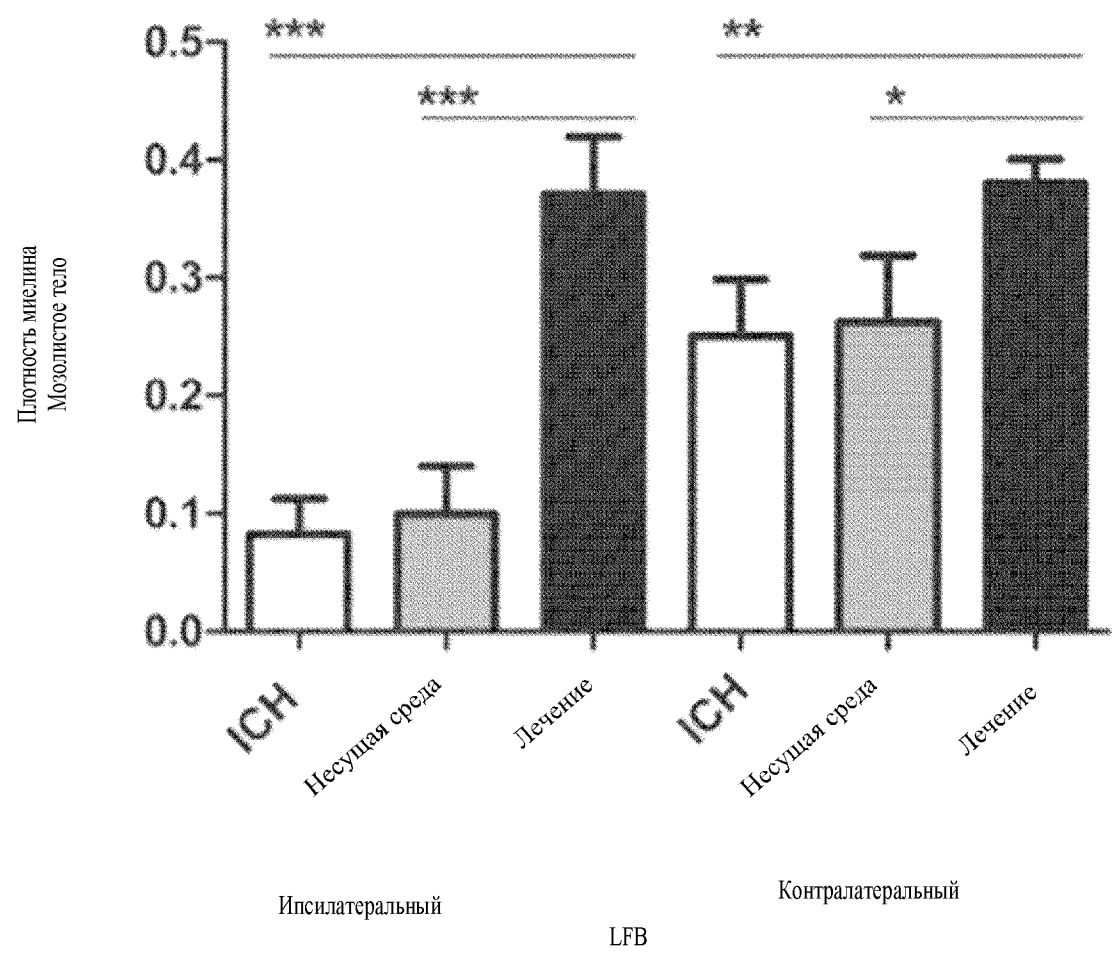
[Фиг. 18]



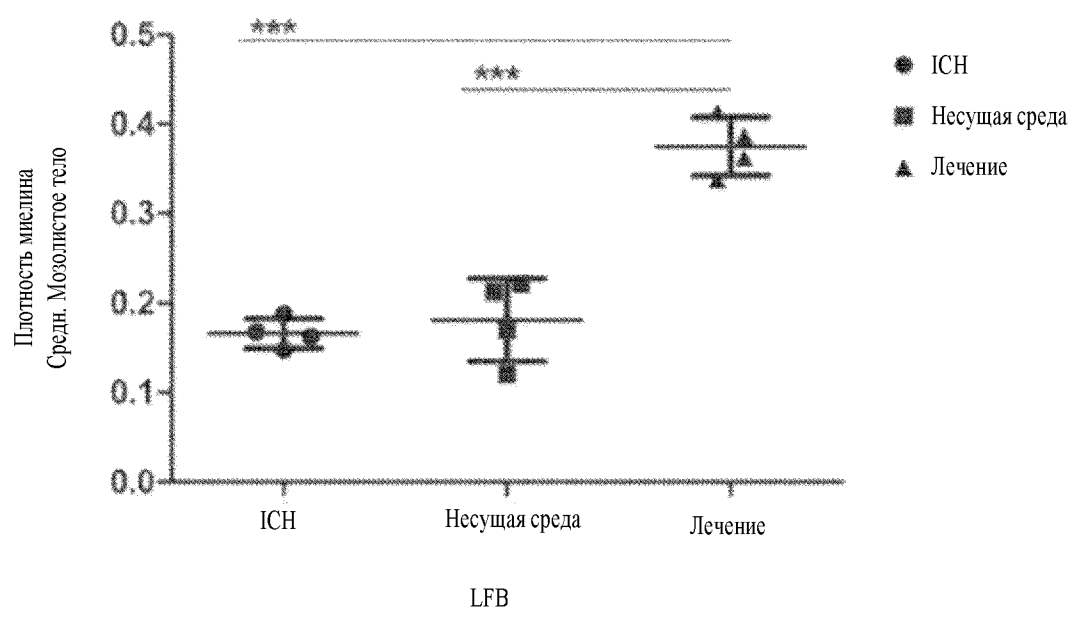
[Фиг. 19]



[Фиг. 20]



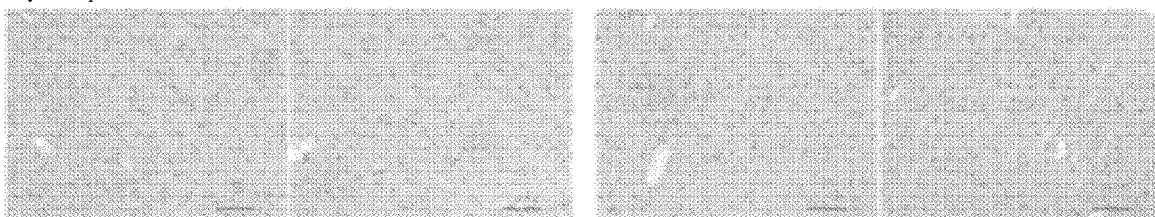
[Фиг. 21]



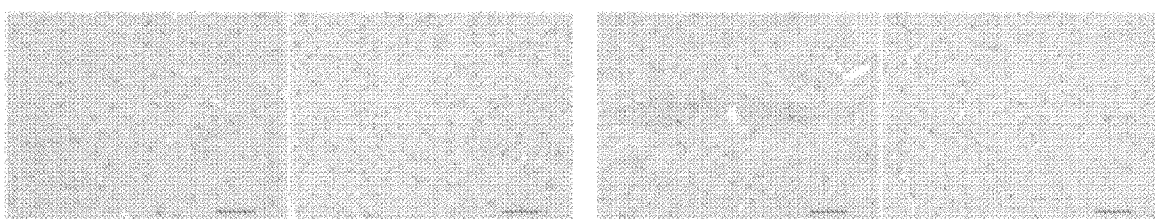
[Фиг. 22]



Несущая среда



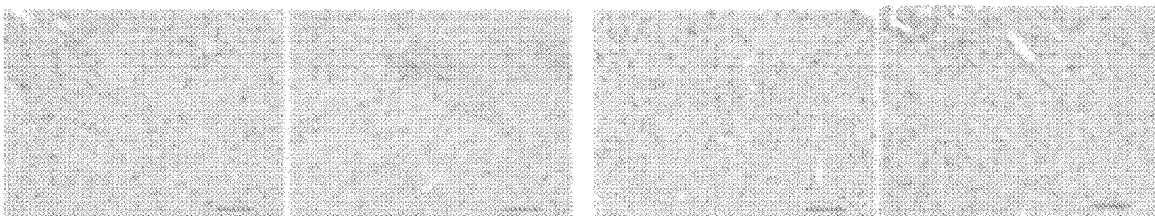
SMTP7



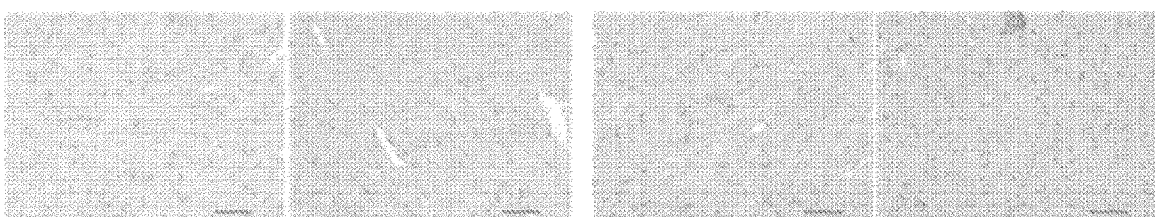
[Фиг. 23]



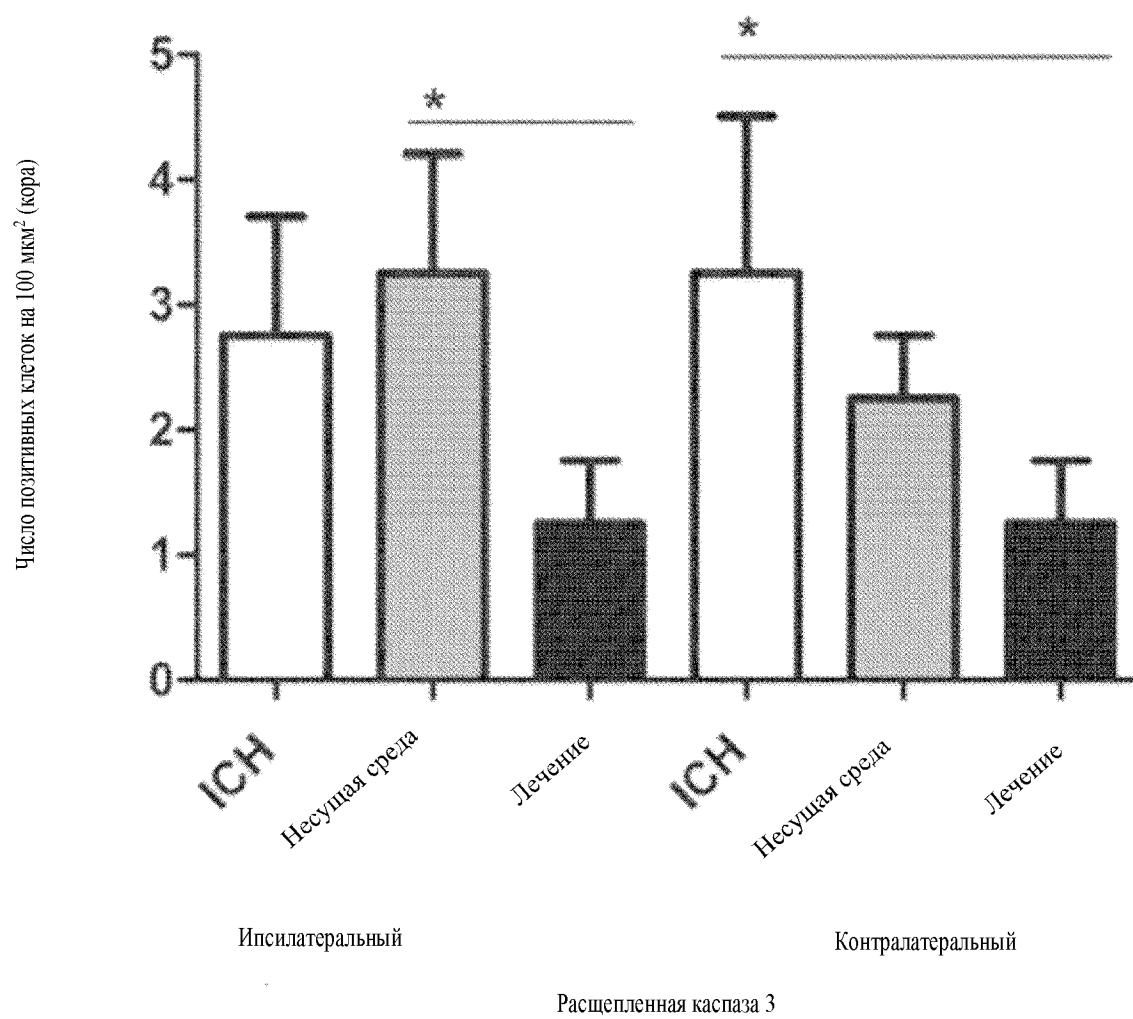
Несущая среда



SMTP7



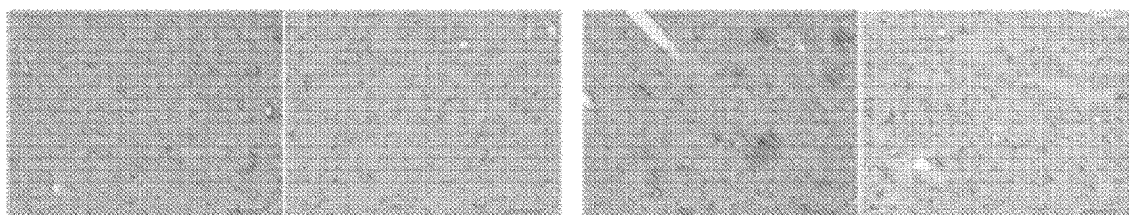
[Фиг. 24]



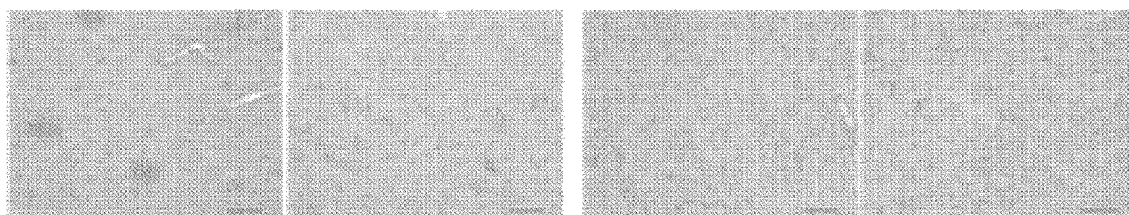
[Фиг. 25]



Несущая среда



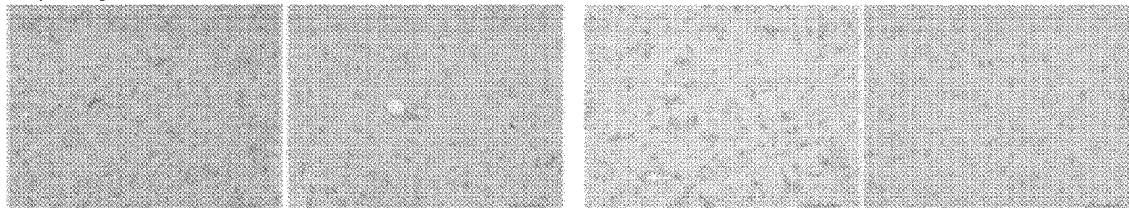
SMTP7



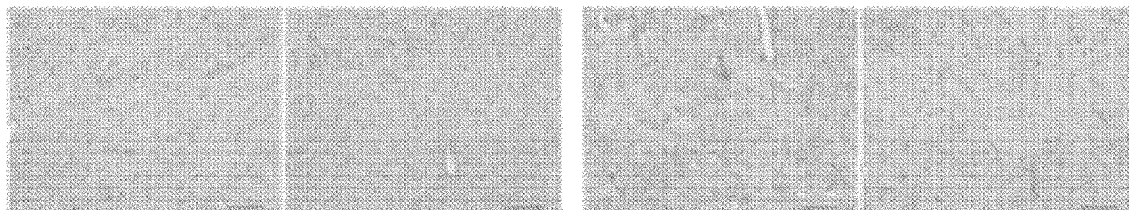
[Фиг. 26]



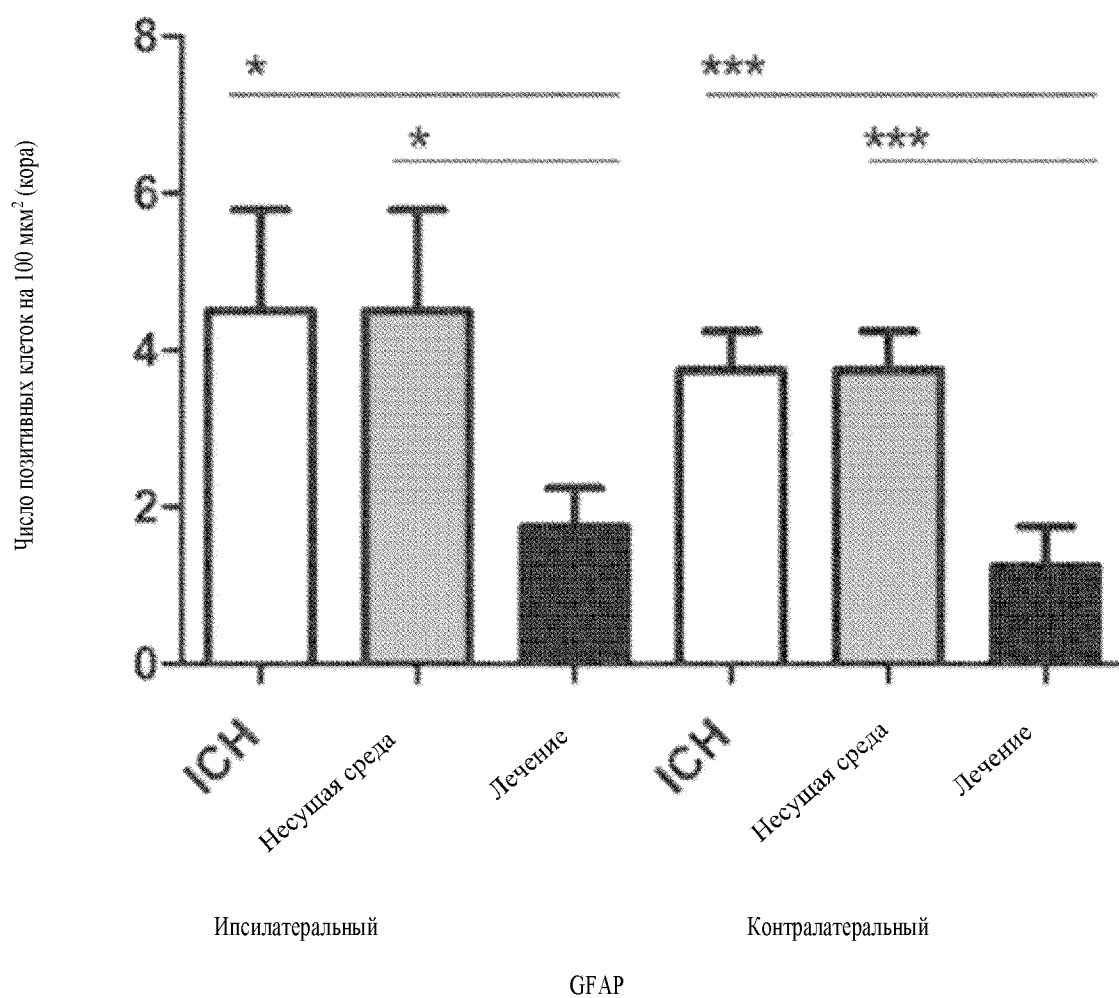
Несущая среда



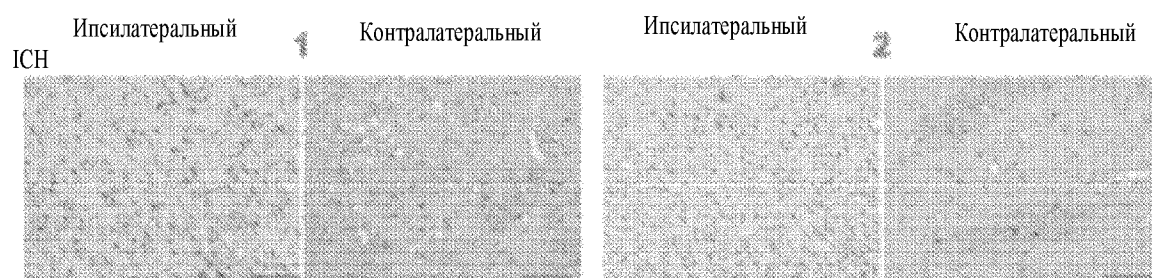
SMTP7



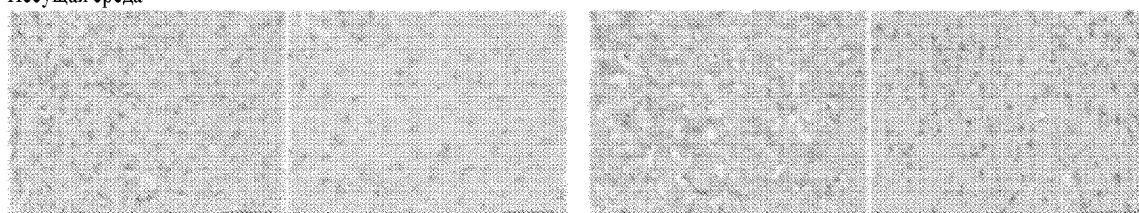
[Фиг. 27]



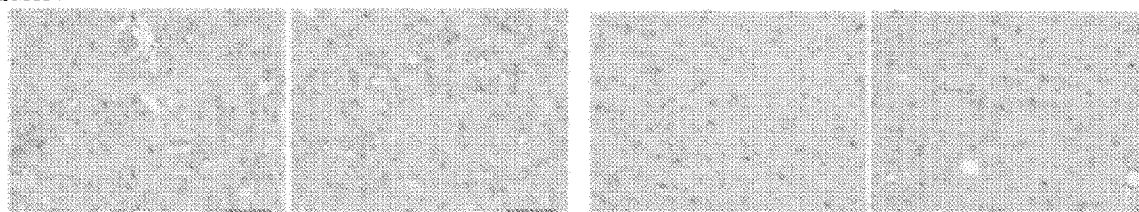
[Фиг. 28]



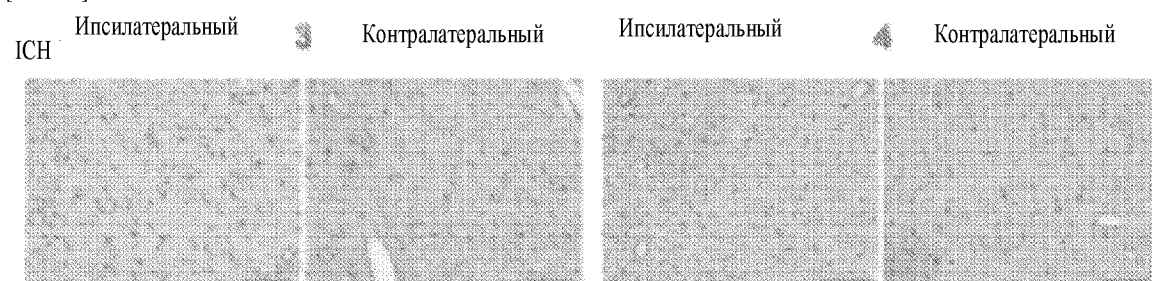
Несущая среда



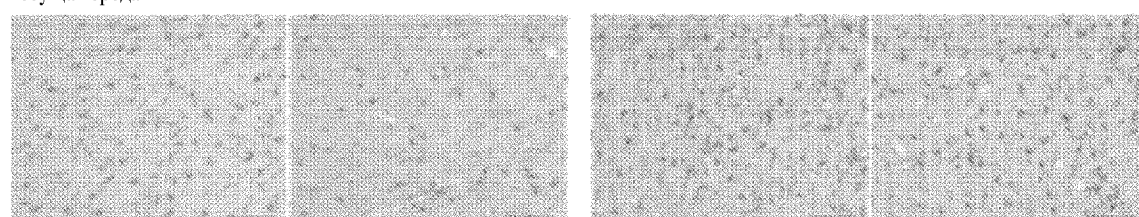
SMTP7



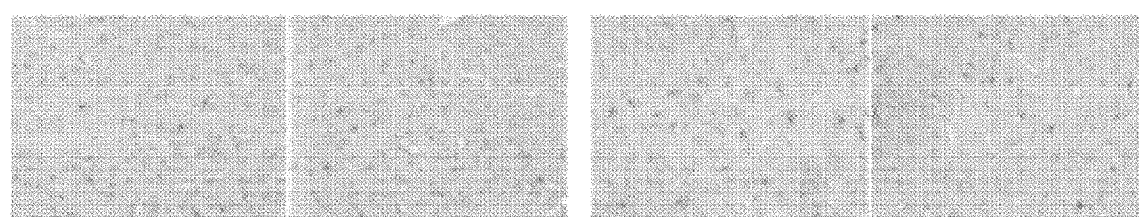
[Фиг. 29]



Несущая среда



SMTP7



[Фиг. 30]

