



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 137** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/00, A 61P 15/12**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002031932, 05.08.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.06.2005

(30) Приоритет: 10.08.1999 DE 199 37 304.3

(46) Дата публикации: 15.06.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP00/07613, 20000805

(72) Изобретатель:

Дудс Генри, NL,
Рудольф Клаус, DE,
Эберлейн Вольфганг, DE,
Энгель Вольфганг, DE

(73) Патентовладелец:

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &
КО. КГ, DE

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ CGRP И ИНГИБИТОРОВ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ CGRP ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИЛИВОВ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

(57) Реферат:

В заявке описано применение антагонистов CGRP и ингибиторов высвобождения CGRP для профилактики приливов в период менопаузы, а также описаны соответствующие лекарственные средства, которые содержат в качестве действующего вещества один или несколько антагонистов CGRP и/или ингибиторов высвобождения CGRP, и способ получения таких

лекарственных средств.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 3 1 3 7 C 2

U A 7 3 1 3 7 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 137** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/00, A 61P 15/12**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002031932, 05.08.2000
(24) Effective date for property rights: 15.06.2005
(30) Priority: 10.08.1999 DE 199 37 304.3
(46) Publication date: 15.06.2005
(86) PCT application:
PCT/EP00/07613, 20000805

(72) Inventor:
DOODS HENRI, NL,
RUDOLF KLAUS, DE,
EBERLEIN WOLFGANG, DE,
ENGEL WOLFHARD, DE

(73) Proprietor:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG, DE

(54) **USE OF CGRP ANTAGONISTS AND CGRP RELEASE INHIBITORS FOR CONTROLLING MENOPAUSAL HOT FLASHES**

(57) Abstract:

The invention relates to the use of CGRP antagonists and CGRP release inhibitors for controlling menopausal hot flashes, to corresponding medicaments containing, as an active substance, one or more CGRP antagonists and/or CGRP release inhibitors, and to the

production thereof.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 6, 15.06.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 3 1 3 7 C 2

U A 7 3 1 3 7 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 137** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/00, A 61P 15/12**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002031932, 05.08.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.06.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 10.08.1999 DE 199 37 304.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/ЕР00/07613, 20000805

(72) Винахідник(и):
Дудс Хенрі , NL,
Рудольф Клаус , DE,
Еберлейн Вольфганг , DE,
Енгель Вольфганг , DE

(73) Власник(и):
БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО.
КГ, DE

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТІВ CGRP ТА ІНГІБІТОРІВ ВИВІЛЬНЕННЯ CGRP ДЛЯ УСУНЕННЯ ПРИПЛИВІВ У ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ

(57) Реферат:
У заявці описано застосування антагоністів CGRP та інгібіторів вивільнення CGRP для профілактики припливів у період менопаузи, а

також описані відповідні лікарські засоби, які містять як діючу речовину один або кілька антагоністів CGRP і/або інгібіторів вивільнення CGRP, і спосіб одержання таких лікарських засобів.

U A 7 3 1 3 7 C 2

U A 7 3 1 3 7 C 2

Опис винаходу

Припливи є широко розповсюдженим симптомом перед- і постклімактеричного синдрому, фізіологія якого дотепер виявлена ще не повністю. Крім гормонзамісної терапії, яка полягає в складному впливові на організм і яка через пов'язані з подібним впливом побічні ефекти часто не прийнятна для довгострокового застосування, на сьогоднішній день не існує простих у здійсненні і таких, що практично не призводять до прояву побічних ефектів, методів терапевтичного лікування подібного стану, який у цілому досить тяжко переноситься людиною.

Виникнення припливів обумовлене розширенням судин і збільшенням кровотоку. У присвяченій даній проблемі літературі вже неодноразово висловлювалося припущення, що CGRP (від англ. "calcitonin gene-related peptide", пептид, зв'язаний з геном кальцитоніну) через наявність у цього нейропептиду судинорозширюючих властивостей відіграє певну роль у виникненні припливів у період менопаузи в жінок з дефіцитом естрогенів [J.Endocrinol., 146(3), 431-437 (1995) [1]; Acta Physiol. Scand., 162(4), 517-522 (1998) [2], Am. J.Obstet. Gynecol., 175(3, Pt.1), 638-642 (1996) [3]]. Терапевтичне застосування антагоністів CGRP для терапії клімактеричного синдрому дотепер у літературі не описано.

При створенні даного винаходу було встановлено, що сполуки, які є антагоністами щодо дії, яку виявляють CGRP (CGRP-антагоністи), або які інгібують чи зменшують вивільнення CGRP із сенсорних нервових закінчень (інгібітори вивільнення CGRP), дозволяють ефективно запобігти симптоматичному прояву припливів у період менопаузи або істотно послабити їхній негативний вплив, при цьому особлива перевага подібного терапевтичного підходу перед гормонзамісною терапією полягає насамперед у практично повній відсутності побічних дій.

Таким чином, об'єктом даного винаходу є застосування CGRP-антагоністів і/або інгібіторів вивільнення CGRP для усунення припливів у період менопаузи, при цьому мова йде і про профілактику, і про екстрену терапію припливів у період їх гострих нападів. Пропоноване у винаході застосування передбачає у бажаному варіанті проведення монотерапії з використанням однієї єдиної сполуки, але разом із тим не виключає й можливості проведення комбінованої терапії з використанням декількох сполук із зазначеної вище групи діючих речовин. Крім цього, проповане у винаході застосування може служити доповненням до звичайного курсу гормонзамісної терапії.

Іншими об'єктами даного винаходу є застосування антагоністів CGRP і/або інгібіторів вивільнення CGRP з метою одержання лікарського засобу, призначеного для усунення припливів у період менопаузи, а також відповідний лікарський засіб, який містить у функції діючої речовини один або кілька антагоністів CGRP і/або інгібіторів вивільнення CGRP.

За даним винаходом можна використовувати всі ті фармацевтично прийнятні діючі речовини, які виявляють антагонізм щодо дії CGRP або інгібують вивільнення CGRP із сенсорних нервових закінчень.

Як приклад антагоністів CGRP можна назвати описані у WO 98/11128 або DE 19911039 похідні амінокислоти, а також описані у WO 98/56779, WO 98/09630 і WO 97/09046 непептидні діючі речовини.

Як приклад інгібіторів вивільнення CGRP варто назвати агоністи серотоніну 5-HT_{1D}, такі як авітриптан, елетриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан або золмітриптан, а також агоністи 5-HT_{1F} або агоністи 5-HT_{2A}.

Серед описаних у WO 98/11128 антагоністів CGRP бажаними для усунення припливів у період менопаузи, для одержання відповідного лікарського засобу, а також у функції компонента відповідного лікарського засобу є такі сполуки:

(А)

1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,

(Б)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагідро-2(1H)-оксо-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,

(В)

1-[N²-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,

(Г)

1-[N²-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперидин,

(Д)

1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феіл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,

(Е)

1-[N²-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,

(Ж)

1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]піримідин-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,

(З)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніл

- лаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(И)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фені
- 5 лаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(К)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фені
- лаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
(Л)
10 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксогієно[3,2-d]піримідин-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніл
- аланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(М)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карб
- оніл]-D-феніланіл]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперидин,
(Н)
15 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-(1
- гексил-4-піперидиніл)піперидин,
(О)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-(1
- 20 -циклопропілметил-4-піперидиніл)піперидин,
(П)
1-[N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3-етеніл-D,L-феніланіл]-4-(гексагідр
- о-1H-1-азепініл)піперидин,
(Р)
25 (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)метил]-1,4
- діоксобутил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(С)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[N-(амінокарбоніл)-N-феніламіно]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-(1-піпер
- идиніл)піперидин,
(Т)
30 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-(5
- метокси-4-піримідинил)піперазин,
(У)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фені
- 35 лаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(Ф)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[2(1H)-оксохінолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-(1-піперидиніл)п
- іперидин,
(Х)
40 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-[3
- (диметиламіно)пропіл]піперазин,
(Ц)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-(4
- метил-1-піперазиніл)піперидин,
(Ч)
45 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-[(
-]метил-4-піперидиніл)карбоніл]піперазин,
(Ш)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-[(
- 50 1-метил-4-піперазиніл)карбоніл]піперазин,
(Щ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбаніл]-D-феніланіл]-4-[4
- [4-(диметиламіно)бутил]феніл]піперазин,
(Ю)
55 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-феніланіл]-4-[4
- (диметиламіно)-1-піперидиніл]піперидин,
(АА)
1-[N²-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-гаперидиніл]карбоніл]-N'-метил-D-триптил]-4-(4-метил
- 1-піперазиніл)піперидин,
(АБ)
60 1-[N²-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піпервдиніл]карбоніл]-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-
- D-триптил]4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АВ)
(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,5-дибром-4-метилфеніл)метил]-1,4-діо
- 65 ксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
(АГ)

- (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,5-дибром-4-метоксифеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АД)
- 5 (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,4-дибромфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
(АЕ)
- 1- N^2 -[N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(АЖ) 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-6-гідрокси-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл) піперидин,
(АЗ) 1-[N^2 -[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-N⁶,N⁶-диметил-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(АИ)
- 15 1-[N^2 -[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-N⁶,N⁶-диметил-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(АК)
- (R,S)-1-[2-(4-аміно-3,5-дибромбензоіл)-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-4-оксобутил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АЛ)
- 20 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2,2-діоксидо-2,1,3-бензотіадазин-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АМ)
- 25 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-d]хінолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)карбоніл]піперидин,
(АН)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АО)
- 30 1-[N^2 -[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-N⁶,N⁶-диметил-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(АП)
- 1-[4-аміно-N-[[4-[4-(3-бромфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-]іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АР)
- 35 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
(АС)
- 40 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АТ)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиол]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(екзо-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)піперазин,
(АУ)
- 45 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АФ)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперазин,
(АХ)
- 50 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(гексагідро-4-метил-1H-1,4-діазепін-1-іл)піперидин,
(АЦ)
- 55 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]піперидин,
(АД)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АШ)
- 60 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(АЩ)
- 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АЮ)
- 65

- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(екзо-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)піперазин,
(БА)
- 5 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
(ББ)
- 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(БВ)
- 10 1-[N⁶-ацетил-N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піперидиніл)піперазин,
(БГ)
- 15 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(БД)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(БЕ)
- 20 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(БЖ)
- 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(гідроксиметил)-4-піперидиніл]піперидин,
(БЗ)
- 25 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метилсульфоніл-4-піперидиніл)піперидин,
(БИ)
- 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піперидиніл)піперидин,
(БК)
- 30 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперидин,
(БЛ)
- 35 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-(3-гідроксифеніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(БМ)
- 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(БН)
- 40 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(БО)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[4-(3-бромфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(екзо-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)піперазин,
(БП)
- 45 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперидин,
(БР)
- 50 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперазин,
(БС)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-(3-метоксифеніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(екзо-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)піперазин,
(БТ)
- 55 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(циклопропілметил)-4-піперидиніл]піперидин,
(БУ)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(БФ)
- 60 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піперидиніл)піперидин,
(БХ)
- 65 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піперидиніл)піперидин,

- (БЦ)
1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
- 5 (БЧ)
1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
- (БШ)
1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
- 10 (БЦ)
1-[4-аміно-N-[[4-[4-(3-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
- (БЮ)
15 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
- (ВА)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
- 20 (ВБ)
1-[4-аміно-N-[[4-[4-(3-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
- (ВВ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-піридиніл)піперазин,
- 25 (ВГ)
1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
- (ВД)
30 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[4-(1-оксоетил)феніл]піперазин,
- (ВЕ)
1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
- 35 (ВЖ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-(3-нітрофеніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фетлаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
- (ВЗ)
40 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піролідиніл)піперидин,
- (ВИ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин і
- (ВК)
45 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
їхні таутомери, їхні діастереомери, їхні енантіомери, їхні суміші та їхні фізіологічно прийнятні солі, при цьому бажанішими є такі сполуки:
- (А)
50 1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-пшеридиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
- (Б)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагідро-2(1H)-оксо-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
- 55 (И)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
- (К)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
- 60 (AB)
(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,5-дибром-4-метилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
- (AE)
65 1-[N²-[N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин і

(АН)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин, їхні таутомери, їхні діастереомери, їхні енантіомери, їхні суміші та їхні фізіологічно прийнятні солі, а найбажанішими є такі сполуки:

(А)

1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин і

(Б)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагідро-2(1H)-оксо-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,

їхні таутомери, їхні діастереомери, їхні енантіомери, їхні суміші та їхні фізіологічно прийнятні солі.

Потрібна для досягнення відповідного ефекту доза, у кожному випадку розрахована на 1-3 введення в день, становить при внутрішньовенному або підшкірному введенні у бажаному варіанті від 0,0001 до 3мг/кг ваги тіла, у бажаному варіанті від 0,01 до 1мг/кг ваги тіла, а при пероральному, назальному або інгалятивному введенні становить від 0,01 до 10мг/кг ваги тіла, у бажаному варіанті від 0,1 до 10мг/кг ваги тіла.

Якщо антагоністи CGRP і/або інгібітори вивільнення CGRP застосовують на додаток до звичайної гормонзамісної терапії, то вищевказані дози рекомендується знижувати, причому в цьому випадку відповідні сполуки можна використовувати в дозах, що складають від 1/5 вищевказаної нижньої межі до 1/1 вищевказаної верхньої межі.

З цією метою антагоністи CGRP і/або інгібітори вивільнення CGRP можна переробляти разом із одним або кількома звичайними інертними носіями і/або розріджувачами, наприклад, із кукурудзяним крохмалем, молочним цукром (лактозою), очеретяним цукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, водою/гліцерином, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жиромісними речовинами, такими як отверджений жир, або їхніми прийнятними сумішами, з одержанням звичайних галенових форм, таких як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії, розчини, дозовані аерозолі або супозиторії.

Найбільш придатними для усунення припливів у період менопаузи є лікарські препарати, що містять одну з таких діювих речовин, як

(А)

1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,

(Б)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагідро-2(1H)-оксо-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,

(І)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,

(К)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,

(АВ)

(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,5-дибром-4-метилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,

(АЕ)

1-[N²-[N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин або

(АН)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин, у вигляді однієї з наведених нижче фармацевтичних лікарських форм:

у вигляді капсул для порошкової інгаляції з 1мг діювої речовини, бажано діювої речовини (А) або (Б),

у вигляді інгаляційного розчину для розпилювача з 1мг діювої речовини, бажано діювої речовини (А) або (Б),

у вигляді дозованого аерозоля з пропелентом із 1мг діювої речовини, бажано діювої речовини (А) або (Б),

у вигляді назального спрею з 1мг діювої речовини, бажано діювої речовини (А) або (Б),

у вигляді таблеток з 20мг діювої речовини, бажано діювої речовини (Б),

у вигляді капсул з 20мг діювої речовини, бажано діювої речовини (Б),

у вигляді водного розчину для назального введення з 10мг діювої речовини, бажано діювої речовини (А) або (Б),

у вигляді водного розчину для назального введення з 5мг діювої речовини, бажано діювої речовини (А) або (Б), або

у вигляді суспензії для назального введення з 20мг діювої речовини, бажано діювої речовини (А) або (Б).

CGRP вивільняється сенсорними нервами, наприклад трійчастим нервом (Nervus trigeminus), який іннервує деяку частину шкіри обличчя. Раніше вже було встановлено, що роздратування ганглія трійчастого нерва в людини приводить до підвищення рівня CGRP у плазмі і до появи на обличчі рум'янцю (P.J. Goadsby та ін.,

Annals of Neurology, т.23, №2: 193-196 (1988) [4]).

3 метою підтвердити, що антагоністи CGRP та інгібітори вивільнення CGRP можуть успішно використовуватися для терапії припливів, проводили досліди на ігрунках, у яких стимуляція ганглія трійчастого нерва приводила до підвищеного рівня вивільнення ендогенного CGRP, що супроводжувалося збільшенням кровотоку в шкірних судинах. Ефективність зазначених нижче досліджуваних сполук аналізували, визначаючи ту їхню дозу, при внутрішньовенному введенні якої підвищене кровопостачання шкіри обличчя, викликане ендогенним CGRP, знижувалося на 50%:

(А):

1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохшазолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,

(Б):

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагідро-2(1H)-оксо-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,

(АВ):

(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,5-дибром-4-метилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,

(АН):

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,

(ГА): суматриптан і

(ГБ): золмітриптан.

Методика дослідження

Ігрунок обох статей (вагою 300-400г) наркотизували пентобарбіталом (початкова доза 30мг/кг, внутрішньочеревинно, інфузія 6мг/кг/год, внутрішньом'язово). Температуру тіла за допомогою пластини, що гріє, підтримували на рівні 37°C. У функції міорелаксанту вводили панкурмій (початкова доза 1мг/кг і далі 0,5мг кожної наступної години). Голову кожної з тварин фіксували в стереотаксичному апараті. Після поздовжнього надрізу шкіри голови в черепі просвердлювали невеликий отвір, через який в ганглії трійчастого нерва вводили двухполюсний електрод (тип Rhodes SNES 100).

3 метою полегшити відшукання ганглія робили рентгенівський знімок, який дозволяє візуалізувати кісткову структуру черепа. При цьому скронева кістка була орієнтиром для розміщення електрода (цифровий рентгенівський апарат типу ССХ-Digital). Положення електрода в ганглії контролювали по закінченні кожного експерименту. При стимуляції використовували такі параметри: 10Гц, 2мА, 2мс, тривалість 30с.

Кровоток у мікросудинах шкіри обличчя визначали шляхом лазерної доплерівської флоуметрії з використанням лазерної доплерівської системи типу PeriFlux Laser Doppler System.

Тварин піддавали 2-3 циклам стимуляції з інтервалом у 30хв. При цьому перша стимуляція служила базовим значенням для наступних циклів стимуляції. Тестовані сполуки вводили внутрішньовенно за 5хв. до 2-го, відповідно 3-го циклу стимуляції.

Таблиця

Сполука	Доза 50%
А	0,003мг/кг
Б	0,042мг/кг
АВ	0,018мг/кг
АН	0,046мг/кг
ГА	0,280мг/кг
ГВ	0,035мг/кг

У наступних прикладах представлені фармацевтичні форми застосування, які для пропонованого у винаході застосування містять у функції дійової речовини один з антагоністів CGRP або інгібіторів вивільнення CGRP, бажано одне з описаних у WO 98/11128 або DE 19911039 похідних амінокислоти, наприклад одну з вищевказаних дійових речовин (А) або (Б)

Приклад I

Капсули для порошкової інгаляції з 1мг дійової речовини (А) або (Б)

Склад 1 капсули для порошкової інгаляції:

дійова речовина (А) або (Б)	1,0мг
лактоза	20,0мг
твердожелатинові капсули	50,0мг
	71,0мг

Одержання:

Дійову речовину подрібнюють до часток такої крупності, яка потрібна для інгаляційного введення. Здрібнену дійову речовину перемішують до гомогенності з лактозою. Цю суміш розфасовують у твердожелатинові капсули.

Приклад II

Інгаляційний розчин для розпилювача зі змінними балончиками типу Respimat® з 1мг дійової речовини (А) або (Б)

Склад з розрахунку на одну порцію, видавану при однократному натисканні на голівку розпилювача:

10	дійова речовина (А) або (Б)	1,0мг
	бензалконійхлорид	0,002мг
	динатрійедетат	0,0075мг
	очищена вода	до 15,0мкл

Одержання:

Дійову речовину та бензалконійхлорид розчиняють у воді і розфасовують у призначені для інгалятора змінні балончики типу Respimat®.

Приклад III

Інгаляційний розчин для розпилювача з 1мг дійової речовини (А) або (Б)

Склад з розрахунку на вміст 1 пляшечки:

25	дійова речовина (А) або (Б)	0,1г
	хлорид натрію	0,18г
	бензалконійхлорид	0,002г
	очищена вода	до 20,0мл

Одержання:

Дійову речовину, хлорид натрію і бензалконійхлорид розчиняють у воді.

Приклад IV

Дозований аерозоль із пропелентом з 1мг дійової речовини (А) або (Б)

Склад з розрахунку на одну порцію, видавану при однократному натисканні на голівку розпилювача:

35	дійова речовина (А) або (Б)	1,0мг
	лецитин	0,1%
	пропелент	до 50,0мкл

Одержання:

Микронізовану дійову речовину суспендують до гомогенності в суміші лецитину і пропелента. Цю суспензію розфасовують в аерозольну упаковку з дозуючим клапаном.

Приклад V

Назальний аерозоль з 1мг дійової речовини (А) або (Б)

Склад з розрахунку на 1 порцію, що видається розпилюваним струменем при однократному натисканні:

45	дійова речовина (А) або (Б)	1,0мг
	маніт	5,0мг
	динатрійедетат	0,05мг
	аскорбінова кислота	1,0мг
	очищена вода	до 0,1мл

Одержання:

Дійову речовину і допоміжні речовини розчиняють у воді й розфасовують у відповідну ємність.

Приклад VI

Розчин для ін'єкцій з 5мг дійової речовини (А) або (Б) на 5мл

Склад:

55	дійова речовина (А) або (Б) в основній формі	5мг
	кислота/солеутворювальний агент у кількості, необхідній для утворення нейтральної солі	q.s.
	глюкоза	250мг
	сироватковий альбумін людини	10мг
	глікофуrol	250мг
60	вода для ін'єкцій	до 5мл

Одержання:

Глікофуrol і глюкозу розчиняють у воді для ін'єкцій (ВДІ), додають сироватковий альбумін людини, додають солеутворювальний агент, при нагріванні розчиняють дійову речовину, об'єм за допомогою ВДІ доводять до необхідного для застосування об'єму і в атмосфері газоподібного азоту розфасовують в ампули.

Приклад VII

Розчин для ін'єкцій для підшкірного введення з 5мг діючої речовини (А) або (Б) на 1мл
Склад:

5	діюва речовина (А) або (Б)	5мг
	глюкоза	50мг
	полісорбат 80=Твін 80	2мг
	вода для ін'єкцій	до 1мл

Одержання:

10 Глюкозу і полісорбат розчиняють у воді для ін'єкцій (ВДІ), при нагріванні або з необхідного додаванням ВДІ й в атмосфері інертного газу розфасовують в ампули.

Приклад VIII

Розчин для ін'єкцій із 100мг діючої речовини (А) або (Б) на 10мл

Склад:

15	діюва речовина (А) або (Б)	100мг
	монокалійдигідрофосфат $=\text{KH}_2\text{PO}_4$	12мг
	динатрійгідрофосфат= $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2мг
20	хлорид натрію	180мг
	сироватковий альбумін людини	50мг
	полісорбат 80	20мг
	вода для ін'єкцій	до 10мл

Одержання:

25 Полісорбат 80, хлорид натрію, монокалійдигідрофосфат і динатрійгідрофосфат розчиняють у воді для ін'єкцій (ВДІ), додають сироватковий альбумін людини, при нагріванні розчиняють діючу речовину, об'єм суміші доводять до необхідного додаванням ВДІ й розфасовують в ампули.

Приклад IX

30 Ліофілізат з 10мг діючої речовини (А) або (Б)

Склад:

35	діюва речовина (А) або (Б) в основній формі	10мг
	кислота/солеутворювальний агент у кількості, необхідній для утворення нейтральної солі	q.s.
	маніт	300мг
	вода для ін'єкцій	до 2мл

Одержання:

40 Маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (ВДІ), додають солеутворювальний агент, при нагріванні розчиняють діючу речовину, об'єм суміші доводять до необхідного додаванням ВДІ, розфасовують у пляшечки й сушать виморожуванням.

Розчинник для ліофілізату:

45	полісорбат 80=Твій 80	20мг
	маніт	200мг
	вода для ін'єкцій	до 10мл

Одержання:

Полісорбат 80 і маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (ВДІ) і розфасовують в ампули.

Приклад X

50 Ліофілізат з 5мг діючої речовини (А) або (Б)

Склад:

55	діюва речовина (А) або (Б) в основній формі	5мг
	полярний або неполярний розчинник (який можна видалити сушінням виморожуванням)	до 1мл

Одержання:

Діючу речовину розчиняють у відповідному розчиннику, розфасовують у пляшечки і сушать виморожуванням.

Розчинник для ліофілізату:

60	полісорбат 80=Твін 80	5мг
	маніт	100мг
	вода для ін'єкцій	до 2мл

Одержання:

65 Полісорбат 80 і маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (ВДІ) і розфасовують в ампули.

Приклад XI
Таблетки з 20мг діювої речовини (А) або (Б)
Склад:

5	дійова речовина (А) або (Б)	20мг
	лактоза	120мг
	кукурудзяний крохмаль	40мг
	стеарат магнію	2мг
10	Повідон К 25	18мг

Одержання:

Дійову речовину перемішують до гомогенності з лактозою і кукурудзяним крохмалем, гранулюють з використанням водного розчину повідона, змішують зі стеаратом магнію і пресують на таблетирувальному пресі з одержанням таблеток загальною масою 200мг.

15
Приклад XII
Капсули з 20мг діювої речовини (А) або (Б)
Склад:

20	дійова речовина (А) або (Б)	20мг
	кукурудзяний крохмаль	80мг
	кремнієва кислота, високодисперсна	5мг
	стеарат магнію	2,5мг

Одержання:

25
Дійову речовину перемішують до гомогенності з кукурудзяним крохмалем і кремнієвою кислотою, змішують зі стеаратом магнію і суміш у машині для заповнення капсул розфасовують у твердожелатинові капсули розміру 3.

Приклад XIII
Супозиторії з 50мг діювої речовини (А) або (Б)
Склад:

30	дійова речовина (А) або (Б)	50мг
	отверджений жир (Adeps solidus) q.s.	до 1700мг

Одержання:

35
Отверджений жир розплавляють при температурі приблизно 38 °С, у розплавленому отвердженому жирі диспергують до гомогенності здрібнену дійову речовину і після охолодження до температури приблизно 35 °С розливають у попередньо охоложені форми.

Приклад XIV
Водний розчин для назального введення з 10мг діювої речовини (А) або (Б)
Склад:

40	дійова речовина (А) або (Б)	10,0мг
	соляна кислота в кількості, необхідній для утворення нейтральної солі	
45	метиловий ефір парагідроксibenзойної кислоти (ПГБ)	0,01мг
	пропіловий ефір парагідроксibenзойної кислоти (ПГБ)	0,005мг
	очищена вода	до 1,0мл

Одержання:

50
Дійову речовину розчиняють в очищеній воді, додають соляну кислоту доти, доки розчин не стане прозорим, додають метиловий і пропіловий ефір ПГБ, об'єм розчину доводять до необхідного додаванням очищеної води, розчин стерилізують фільтрацією і розфасовують у відповідні ємності.

Приклад XV
Водний розчин для назального введення з 5мг діювої речовини (А) або (Б)
Склад:

55	дійова речовина (А) або (Б)	5мг
	1,2-пропандіол	300мг
	гідроксіетилцелюлоза	5мг
60	сорбінова кислота	1мг
	очищена вода	до 1мл

Одержання:

65
Дійову речовину розчиняють у 1,2-пропандіолі, готують розчин гідроксіетилцелюлози в очищеній воді, що містить сорбінову кислоту, і додають до розчину діювої речовини, отриманий розчин стерилізують фільтрацією і розфасовують у відповідні ємності.

Приклад XVI

Водний розчин для внутрішньовенного введення з 5мг діючої речовини (А) або (Б)

Склад:

5	діюва речовина (А) або (Б)	5мг
	1,2-пропандіол	300мг
	маніт	50мг
	вода для ін'єкцій (ВДІ)	до 1мл

10 Одержання:

Діюву речовину розчиняють у 1,2-пропандіолі, об'єм розчину доводять практично до остаточного додаванням ВДІ, додають маніт і об'єм суміші доводять до необхідного додаванням ВДІ, розчин стерилізують фільтрацією, розфасовують в окремі ємності й автоклавують.

Приклад XVII

15 Ліпосомальна композиція для внутрішньовенної ін'єкції з 7,5мг діючої речовини (А) або (Б)

Склад:

20	діюва речовина (А) або (Б)	7,5мг
	яєчний лецитин, наприклад Ліпід Е80	100,0мг
	холестерин	50,0мг
	гліцерин	50,0мг
	вода для ін'єкцій	до 1,0мл

Одержання:

25 Діюву речовину розчиняють у суміші лецитину й холестерину, розчин додають до суміші гліцерину і ВДІ і гомогенізують у гомогенізаторі високого тиску або в апараті для мікропсевдозріджування, після чого отриману у такий спосіб ліпосомальну композицію розфасовують в асептичних умовах у відповідні ємності.

Приклад XVIII

30 Суспензія для назального введення з 20мг діючої речовини (А) або (Б)

Склад:

35	діюва речовина (А) або (Б)	20,0мг
	карбоксиметилцелюлоза (КМЦ)	20,0мг
	натріймоногідрофосфатний/натрій-дигідрофосфатний буфер з рН6,8	q.s.
	хлорид натрію	8,0мг
	метиловий ефір парагідроксibenзойної кислоти	0,01мг
	пропіловий ефір парагідроксibenзойної кислоти	0,003мг
	очищена вода	до 1,0мл

Одержання:

40 Діюву речовину суспендують у водному розчині КМЦ, до суспензії послідовно додають інші інгредієнти й об'єм суспензії доводять до необхідного додаванням очищеної води.

Приклад XIX

45 Водний розчин для підшкірного введення з 10мг діючої речовини (А) або (Б)

Склад:

50	діюва речовина (А) або (Б)	10,0мг
	натріймоногідрофосфатний/натрій-дигідрофосфатний буфер	q.s. до р7,0
	хлорид натрію	4,0мг
	вода для ін'єкцій	до 0,5мл

Одержання:

55 Діюву речовину розчиняють у розчині фосфатного буфера і після додавання повареної солі об'єм суміші доводять до необхідного додаванням води. Розчин стерилізують фільтрацією і після розфасовування у відповідні ємності автоклавують.

Приклад XX

60 Водна суспензія для підшкірного введення з 5мг діючої речовини (А) або (Б)

Склад:

60	діюва речовина (А) або (Б)	5,0мг
	полісорбат 80	0,5мг
	вода для ін'єкцій	0,5мл

Одержання:

65 Діюву речовину суспендують у розчині полісорбата 80 і за допомогою відповідного методу диспергування

(наприклад мокрою здрібнювання, гомогенізації в умовах високого тиску, мікропсевдозріджування і т.д.) подрібнюють до часток крупністю приблизно 1мкм. Суспензію розфасовують в асептичних умовах у відповідні ємності.

5

Формула винаходу

1. Застосування діючої речовини, вибраної з антагоністів CGRP та інгібіторів вивільнення CGRP, для усунення припливів у період менопаузи.
2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що воно являє собою монотерапію з використанням однієї діючої речовини.
3. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що воно являє собою доповнення до гормонзамісної терапії.
4. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що діюча речовина являє собою антагоніст CGRP.
5. Застосування за п. 4, яке відрізняється тим, що антагоніст CGRP вибраний із групи, яка містить:
- (А)
1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
- (Б)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагідро-2(1H)-оксо-1,3-бензодіазепін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
- (В)
1-[N²-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
- (Г)
1-[N²-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперидин,
- (Д)
1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
- (Е)
1-[N²-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
- (Ж)
1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,4-d]пиримідин-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
- (З)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
- (И)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
- (К)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигідро-5-феніл-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
- (Л)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксотієно[3,2-d]пиримідин-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
- (М)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперидин,
- (Н)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-гексил-4-піперидиніл)піперидин,
- (О)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-циклопропілметил-4-піперидиніл)піперидин,
- (П)
1-[N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3-етеніл-D,L-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
- (Р)
(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[[4-гідрокси-3,5-диметилфеніл]метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
- (С)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-N-(амінокарбоніл)-N-феніламіно]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,

- диніл)піперидин,
(Т)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(5-метокси-4-піримідинил)піперазин,
5 (У)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,1-діоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотіадіазин-2-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(Ф)
10 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[2(1H)-оксохінолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(Х)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[3-(диметиламіно)пропіл]піперазин,
(Ц)
15 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
(Ч)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[(1-метил-4-піперидиніл)карбоніл]піперазин,
(Ш)
20 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[(1-метил-4-піперазиніл)карбоніл]піперазин,
(Щ)
25 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[4-(4-диметиламіно)бутил]феніл]піперазин,
(Ю)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[4-(диметиламіно)-1-піперидиніл]піперидин,
30 (АА)
1-[N²-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-N'-метил-D-триптил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
(АБ)
1-[N²-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-N'-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-D-триптил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
35 (АВ)
(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,5-дибром-4-метилфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
(АГ)
40 (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,5-дибром-4-метоксифеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АД)
(R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-2-[(3,4-дибромфеніл)метил]-1,4-діоксобутил]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
45 (АЕ) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(АЖ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-6-гідрокси-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
50 (АЗ)
1-[N²-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-2(2H)-оксобензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-N⁶,N⁶-диметил-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(АИ)
55 1-[N²-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-N⁶,N⁶-диметил-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(АК)
(R,S)-1-[2-(4-аміно-3,5-дибромбензоїл)-4-[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]-4-оксобутил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
60 (АЛ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2,2-діоксидо-2,1,3-бензотіадіазин-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АМ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазо[4,5-с]хінолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)карбоніл]піперидин,
65 (АН)

- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АО)
- 5 1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-N⁶,N⁶-диметил-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(АП)
- 1-[4-аміно-N-[[4-[4-(3-бромфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АР)
- 10 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4-метил-1-піперазиніл)піперидин,
(АС)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АТ)
- 15 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(екзо-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)піперазин,
(АУ)
- 20 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(АФ)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперазин,
(АХ)
- 25 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(гексагідро-4-метил-1H-1,4-діазепін-1-іл)піперидин,
(АЦ)
- 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(метилсульфоніл)-4-піперидиніл]піперидин,
(АЧ)
- 30 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АШ)
- 35 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(АЩ)
- 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(АЮ)
- 40 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(екзо-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)піперазин,
(БА)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
(ББ)
- 45 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(БВ)
- 50 1-[N⁶-ацетил-N²-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(БГ)
- 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(БД)
- 55 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(БЕ)
- 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(БЖ)
- 60 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(гідроксикарбонілметил)-4-піперидиніл]піперидин,
(БЗ)
- 65 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-

- метилсульфоніл-4-піперидиніл)піперидин,
(БИ)
5 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піперидиніл)
)піперидин,
(БК)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілалані
л]-4-(1-етил-4-піперидиніл)піперидин,
(БЛ)
10 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-(3-гідроксифеніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-
D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(БМ)
1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(гексагідро-1H
-1-азепініл)піперидин,
(БН)
15 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілалані
л]-4-(1-піперидиніл)піперидин,
(БО)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[4-(3-бромфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фе
нілаланіл]-4-(екзо-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)піперазин,
(БП)
20 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1
-етил-4-піперидиніл)піперидин,
(БР)
25 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1
-етил-4-піперидиніл)піперазин,
(БС)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-(3-метоксифеніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D
-фенілаланіл]-4-(екзо-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)піперазин,
(БТ)
30 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-[1-(циклопропі
лметил)-4-піперидиніл]піперидин,
(БУ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(г
ексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(БФ)
35 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(4
-піперидиніл)піперидин,
(БХ)
40 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(4-піри
диніл)піперидин,
(БЦ)
1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-
тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
(БЧ)
45 1-[N²-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл
]-D-тирозил]-L-лізил]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(БШ)
1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1
-піперидиніл)піперидин,
(БЩ)
50 1-[4-аміно-N-[[4-[4-(3-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фе
нілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(БЮ)
55 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карб
оніл]-D-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(ВА)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-[3-(трифторметил)феніл]-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карб
оніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
(ВБ)
60 1-[4-аміно-N-[[4-[4-(3-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-3,5-дибром-D-фе
нілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин,
(ВВ)
1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілалані
л]-4-(4-піридиніл)піперазин,
(ВГ)
65

1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(ВД)

5 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-[4-(1-оксоетил)феніл]піперазин,
(ВЕ)

10 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин,
(ВЖ)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигідро-4-(3-нітрофеніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперидин,
(ВЗ)

15 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигідро-2(1H)-оксохіназолін-3-іл]-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-піролідиніл)піперидин,
(ВИ)

1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-феніл-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(гексагідро-1H-1-азепініл)піперидин і
(ВК)

20 1-[4-аміно-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигідро-4-(3-тієніл)-2(2H)-оксоімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]карбоніл]-D-фенілаланіл]-4-(1-метил-4-піперидиніл)піперазин, їхні таутомери, їхні діастереомери, їхні енантіомери, їхні суміші та їхні фізіологічно прийнятні солі.

6. Застосування діючої речовини, вибраної з антагоністів CGRP та інгібіторів вивільнення CGRP, для одержання лікарського засобу, призначеного для усунення припливів у період менопаузи.

25 7. Застосування за п. 6, яке відрізняється тим, що лікарський засіб містить тільки одну діючу речовину.

8. Застосування за п. 6, яке відрізняється тим, що діюча речовина являє собою антагоніст CGRP.

9. Застосування за п. 8, яке відрізняється тим, що антагоніст CGRP вибраний із групи сполук за п. 5.

30 10. Лікарський засіб для усунення припливів у період менопаузи, який містить у функції діючої речовини один або кілька антагоністів CGRP із групи сполук за п. 5, а також необов'язково один або кілька інертних носіїв і/або розріджувачів.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

35

40

45

50

55

60

65