

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.02.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.02.2001 21.02.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/271682 2002/081764**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 8/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/005541**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/067925**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2313

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 K 31/27
A 61 P 25/28

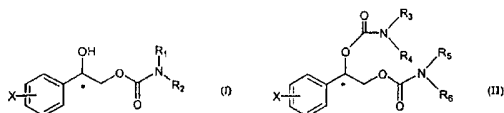
(71) Přihlašovatel:
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
Raritan, NJ, US

(72) Původce:
Plata-Salaman Carlos R., Ambler, PA, US
Zhao Boyu, Lansdale, PA, US
Twyman Roy E., Doylestown, PA, US

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Léčivo pro prevenci nebo léčení
neurodegenerativních poruch

(57) Anotace:
Použití karbamátové sloučeniny obecného vzorce I nebo II, kde X znamená substituci fenylové skupiny jedním až pěti atomy halogenu zvolenými z fluoru, chloru, bromu a jodu; a R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ a R₆ každý nezávisle znamená vodík nebo C₁-C₄alkylovou skupinu, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, přičemž tato fenylová skupina je popřípadě substituována substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C₁-C₄alkylakupiny, C₁-C₄alkoxyskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny a kyanoskupiny; v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčení neurodegenerativních poruch.



01-1934-03-Če

Léčivo pro prevenci nebo léčení neurodegenerativních poruch

Oblast techniky

Vynález se týká použití určitých karbamátových sloučenin definovaných dále pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčení neurodegenerativních chorob.

Dosavadní stav techniky

Akutní a chronické neurodegenerativní choroby jsou spojené se smrtí nervových buněk nebo s jejich poškozením (McDonald ES., Windebank AJ., Mechanisms of neurotoxic injury and cell death, Neurol.Clin. 2000, Aug. 18(3), 525-40; Nagy Z., Mechanisms of neuronal death in Down's syndrome, J.Neural.Transm.Suppl., 1999, 57, 233-45; Kilpatrick TJ., Soilu-Hanninen M., Molecular mechanisms regulating motor neuron development and degeneration, Mol.Neurobiol., 1999, Jun, 19(3), 205-28; Rubin LL., Neuronal cell death: an updated view, Prog.Brain.Res., 1998, 177, 3-8; Saha AR., Ninkina NN., Hanger DP., Anderton BH., Davies AM., Buchman VL., Induction of neuronal death by alpha-synuclein, Eur.J.Neurosci, 2000, Aug. 12(8), 3073-3077; Varadarajan S., Yatin S., Aksenova M.,

Butterfield DA., Review:Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity, J.Struct.Biol., **2000**, Jun 130(2-3), 184-208; Clarke G., Collins RA., Leavitt BR., Andrews DF., Hayden MR., Lumsden CJ., McInnes RR., A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations, Nature, **2000**, Jul., 13, 406 (6792), 195-9; Foley P., Riederer P., Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease, J.Neurol., **2000**, Apr., 247 Suppl.2, 1182-94; Nicotera P., Caspase requirement for neuronal apoptosis and neurodegeneration, IUBMB Life, **2000**, May, 49(5), 421-5;Mattson MP., Pederson WA., Duan W., Culmsee C., Camandola S., Cellular and molecular mechanisms underlying perturbed energy metabolism and neuronal degeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases, Ann.N.Y.Acad.Sci., **1999**, 893, 154-75; Martin LJ., Al-Abdulla NA., Brambrink AM., KirschJR., Sieber FE., Portera-Cailliau C., Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia a target deprivation: A perspective on contributions of apoptosis and necrosis, Brain Res.Bull., **1998**, Jul 1, 46(4), 281-309; McIntosh TK., Saatman KE., Raghupathi R., Graham DI., Smith DH., Lee VM., TrojanowskiJQ., The Dorothy Russell Memorial Lecture; The molecular and cellular sequelae of experimental traumatic brain injury. pathogenetic mechanisms, Neuropathol.Appl.Neurobiol., **1998**, Aug., 24(4), 251-67). Pro léčbu jak akutních tak chronických neurodegenerativních chorob je nutná prevence smrti nervových buněk.

Akutní neurodegenerativní choroby jsou choroby spojené s náhlým poškozením zahrnujícím, ale bez omezení jen na uvedené příhody, akutní zranění, hypoxii-ischémií nebo kombinaci těchto příhod vedoucí ke smrti nervových buněk nebo k jejich poškození. Akutní zranění zahrnuje, ale bez omezení



na uvedené příhody, trauma mozku, ložiskové trauma mozku, difuzní trauma mozka, zranění míchy, intrakraniální nebo intravertebrální léze (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené stavy, pohmoždění, penetrace, sečné a tlačné léze nebo lacerace) nebo syndrom hyperflexe krku u dětí. Hypoxie-ischémie zahrnuje, ale bez omezení pouze na uvedené stavy cerebrovaskulární insuficienci, cerebrální ischémii nebo mozkový infarkt (zahrnující mozkové ischémie nebo infarkty vzniklé následkem uzávěru emboliemi nebo trombózami, reperfúzí po akutní ischémii, perinatálního hypoxicko-ischemického poškození, srdeční zástavy nebo intrakraniální hemoragie (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené druhy, hemoragii epidurální, subdurální, subarachnoidální nebo intracerebrální).

Chronické neurodegenerativní choroby jsou choroby zahrnující onemocnění spojená s progresivně probíhající smrtí nervových buněk nebo jejich poškozením v čase jako je, ale bez omezení pouze na uvedené choroby, Alzheimerova choroba, Pickova nemoc, onemocnění spojené s difusními Lewyho tělísky, progresivní supranukleární obrna (Steel-Richardsonův syndrom), multisystémová degenerace (Shy-Dragerův syndrom), chronické epileptické stavy související s neurodegenerací, choroby motorických částí nervového systému (amyotrofická laterální skleróza), roztroušená skleróza mozkomíšní, degenerativní ataxie, kortikobazální degenerace, Guamský komplex ALS-Parkinsonovy nemoci-demence, subakutní sklerotizující panencefalitida, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, synukleinopatie (zahrnující multisystémovou atrofii), primární progresivní afázie, striatonigrální degenerace, Machado-Josephova choroba nebo spinocerebrální ataxie typu 3 a olivopontocerebelární degenerace, bulbární a pseudobulbární paralýza, spinální a spinobulbární svalová atrofie (Kennedyho

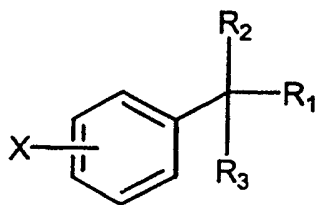
choroba), primární laterální skleróza, familiární spastická paraplegie, Werdnig-Hoffmanova choroba, Kugelberg-Welanderova choroba, Tay-Sachsova choroba,, Sandhoffova choroba, familiární spastická choroba, Wohlfart-Kugelberg-Welanderova choroba, spastická paraparéza, progresivní multiložisková leukoencefalopatie, familiární dysautonomie (Riley-Dayův syndrom), choroby prionového původu (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené choroby, Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu, Gerstmann-Sträussler-Scheinkеровu chorobu, nemoc kuru nebo fatální familiární insomnií).

Jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní choroby spojené se ztrátou paměti zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené choroby, neurodegenerativní choroby spojené demencí spojenou se stářím, vaskulární demenci, difuzní onemocnění bílé hmoty, (Binswangerova choroba), demence endokrinologického nebo metabolického původu, demence následkem poranění hlavy a difuzního poškození mozku, dementia pugilistica nebo frontální demenci.

Jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní choroby spojené s poškozením nervových buněk zahrnují, ale bez omezení pouze na uvedené choroby, neurodegenerativní choroby spojené s chemickým, toxickým, infekcí vyvolaným a zářením vyvolaným poškozením nervového systému, poškozením vzniklým během vývoje plodu, poškozením následkem předčasného porodu, anoxické ischemie, poškozením hepatického, glykemického, uremického, elektrolytového a endokrinního původu, poškozením psychiatrického původu (zahrnujícího, ale bez omezení jen na uvedené choroby, psychopatologická onemocnění, depresi nebo úzkost), poškozením následkem periferních chorob a plexopatií (zahrnující obrny plexů) nebo neuropatií (zahrnující multifokální, senzorické, motorické, senzoricko-motorické,

autonomní, senzoricko-autonomní nebo demyelinizační neuropatie (zahrnující, ale bez omezení jen na uvedená onemocnění, syndrom Guillainův-Barreho nebo chronickou zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuropatii) nebo neuropatií vzniklých následkem infekcí, zánětu, imunitních chorob, zneužití drog, farmakologického léčení, toxinů, traumatu (vzniklého následkem, ale bez omezení na uvedené situace, tlaku, rozdrčení, lacerací nebo segmentovanými traumaty), metabolických chorob (zahrnujících, ale bez omezení na uvedené choroby, endokrinopatie nebo paraneoplastické projevy), choroby Charcot-Marie-Tooth (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené typy, typ 1a, 1b, 2, 4a nebo typ vázaný na 1-X), Friedreichovy ataxie, metachromatické leukodystrofie, Refsumovy choroby, adrenomyeloneuropatií, ataxií-teleangiektázií, Déjerine-Sottas (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené typy typ A nebo typ B), Lambertova-Eatonova syndromu nebo poruchy funkce kraniálních nervů).

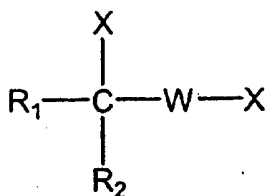
Substituované fenylalkylkarbamátové sloučeniny jsou popsány v U.S.patentu č.3,265,728 autorů Bossingera a sp. (který je včleněný do tohoto popisu odkazem), jako prostředky vhodné pro léčení stavů centrálního nervového systému s trankvilizačními, sedativními a svalově-relaxačními účinky, které mají níže uvedený obecný vzorec:



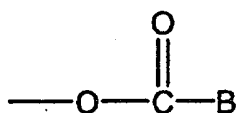
kde R_1 znamená karbamátovou nebo alkylkarbamátovou skupinu kde alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku; R_2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, alkyl nebo

hydroxyalkyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku; R_3 znamená buď vodík nebo alkylovou skupinu o 1 až 2 atomech uhlíku; a X znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen, methyl, methoxy, fenyl, nitro a amino.

V U.S.patentu č.3,313,692 autorů Bossingera a sp. (který je včleněný do tohoto popisu odkazem) je popsán způsob sedace a svalové relaxace pomocí karbamátů, který zahrnuje podávání sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce:



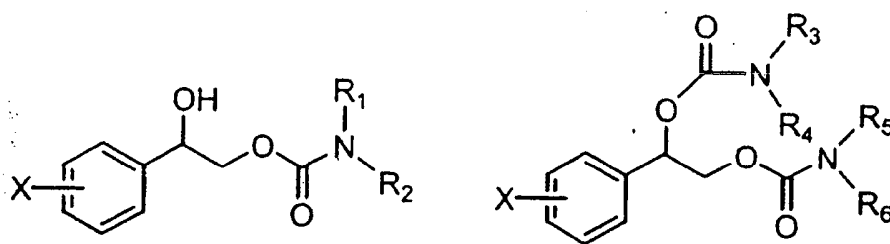
kde W znamená alifatickou radikál obsahují méně než 4 atomy uhlíku, R_1 znamená aromatický radikál, R_2 znamená vodík nebo alkylový radikál obsahující méně než 4 atomy uhlíku, a X znamená vodík nebo radikál zvolený ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy a alkyl o méně než 4 atomech uhlíku nebo radikál níže uvedeného obecného vzorce:



kde B znamená organický aminový radikál tvořený skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující heterocyklyl, ureido, hydrazino a $-\text{N}(\text{R}_3)_2$, kde R_3 znamená atom vodíku nebo alkylový radikál o méně než 4 atomech uhlíku.

V U.S.patentu č.6,103,759 autorů Choi a sp. (který je včleněný do tohoto popisu odkazem) jsou popsány opticky čisté formy halogen-substituovaných 2-fenyl-1,2-ethandiol-

monokarbamátů a dikarbamátů jako účinné prostředky pro léčení a prevenci chorob centrálního nervového systému zahrnujících konvulze, epilepsii, mrtvici a spasma svalů; a jako prostředky vhodné pro léčení chorob centrálního nervového systému ve formě antikonvulziv, antiepileptik, neuroprotektiv a centrálních myorelaxancií, kde uvedené sloučeniny mají níže uvedené obecné vzorce:



s převažujícím obsahem jednoho enantiomeru, kde X znamená substituci fenylového kruhu jedním až pěti atomy halogenu zvolených ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom a jod, a kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 jsou každý jednotlivě zvolené ze skupiny zahrnující vodík a alkylovou skupinu s přímým a s rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku případně substituovanou fenylovou skupinou substituovanou substitučními skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující vodík, halogen, alkyl, alkyloxy, amino, nitro a kyan. V uvedeném patentovém spise jsou popsány čisté enantiomery sloučenin znázorněných výše uvedenými obecnými vzorci a směsi těchto enantiomerů s převažujícím obsahem jednoho z enantiomerů; výhodně převažuje jeden z enantiomerů v rozsahu asi 90 % nebo více; a nejvýhodněji v rozsahu asi 98 % nebo více.

Nebylo dosud popsáno, že by halogen-substituované 2-fenyl-1,2-ethandiolkarbamátové sloučeniny obecného vzorce (I) nebo vzorce (II) byly prostředky vhodné pro prevenci nebo léčení neurodegenerativních chorob. V současně provedených

Podstata vynálezu

de

(I)

(II)

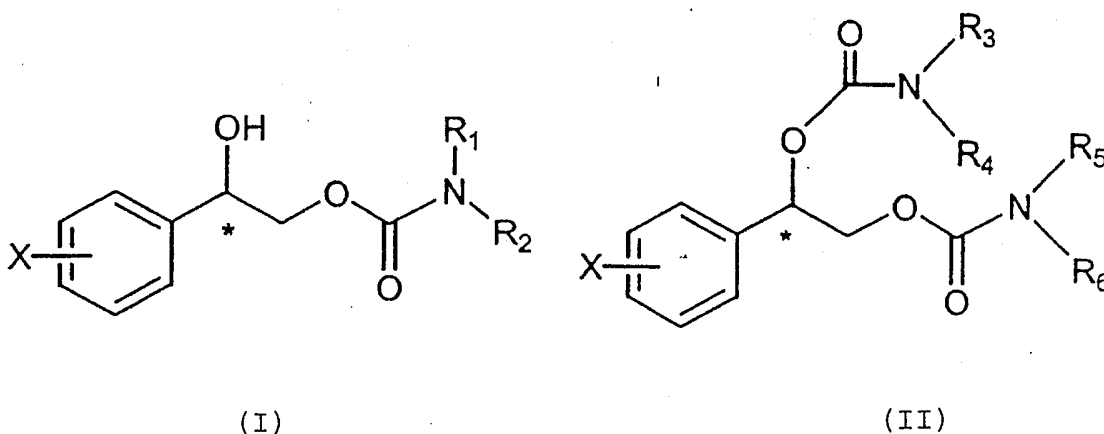
kde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 každý nezávisle znamená vodík nebo C_1 - C_4 alkylovou skupinu, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, přičemž tato fenylová skupina je popřípadě substituována substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C_1 - C_4 alkylskupiny, C_1 - C_4 alkoxyskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny a kyanoskupiny;

v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci
nebo léčení neurodegenerativních poruch.

Ve výhodném provedení vynálezu X znamená chlor a v jiném výhodném porovedení substituce substituentem X je v ortho-poloze fenylového kruhu. Substituenty R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 výhodně znamenají atomy vodíku.

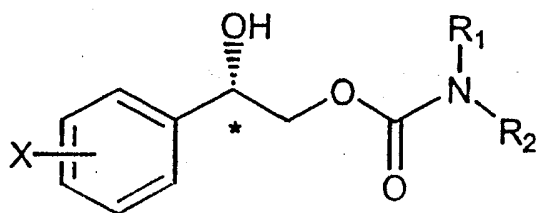
Předmětem vynálezu je dále také použití enantiomeru vzorce I nebo II nebo enantiomerické směsi, v níž jeden z těchto enantiomerů převládá



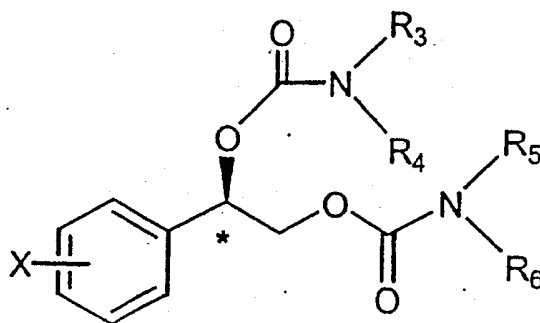
kde X a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 mají výše uvedený význam v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčení neurodegenerativních poruch.

Ve výhodném, provedení tohoto aspektu vynálezu X znamená chlor a v jiném výhodném porovedení substituce substituentem X je v ortho-poloze fenylového kruhu. Substituenty R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 výhodně znamenají atomy vodíku.

Enantiomerem obecného vzorce I nebo II je s výhodou enantiomer obecného vzorce Ia nebo IIa



(Ia)

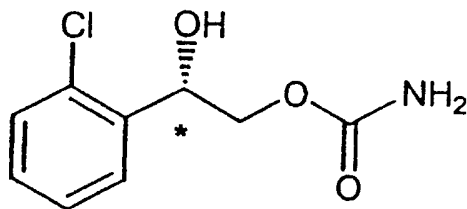


(IIa)

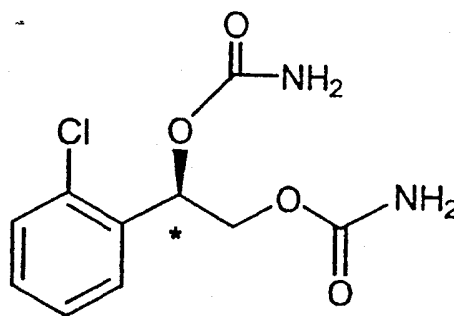
kde X a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 mají výše uvedený význam.

Ve výhodném provedení tohoto aspektu vynálezu opět X znamená chlor a v jiném výhodném provedení substituce substituentem X je v ortho-poloze fenylového kruhu. Substituenty R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 výhodně znamenají atomy vodíku.

Ve zvláště výhodném provedení vynálezu je enantiomerem obecného vzorce I nebo II je enantiomer obecného vzorce Ib nebo IIb



(Ib)



(IIb)

Po označení, "enantiomerické směs, v níž jeden z enantiomerů převládá či převažuje" se s výhodou rozumí směs, v níž zvolený enantiomer tvoří alespoň asi 90 % a s výhodou alespoň asi 98 % enantiomerické směsi.

Pod označením terapeuticky účinné množství se rozumí množství v rozmezí od asi 0,01 mg/kg/dávka do asi 100 mg/kg/dávka.

Kromě výše uvedených forem mohou existovat i další krystalické formy a mohou být podle vynálezu použité.

Pracovníkům zkušeným v oboru bude zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu mohou být ve formě racemátů, enantiomerů a enantiomerních směsí. Enantiomer karbamátové sloučeniny zvolený ze skupiny zahrnující sloučeniny obecných vzorců (I), (II), (Ia), (IIa), (Ib) a (IIb) obsahuje chirální asymetrický atom uhlíku v benzylové poloze, což je alifatický atom uhlíku v poloze navazující na sousedící fenylový kruh (ve strukturních vzorcích je označený hvězdičkou).

Sloučeniny podle vynálezu je možné připravit již dříve popsánymi způsoby popsánymi ve výše citovaném patentu '728 Bossingera (včleněného do tohoto popisu odkazem), '692 Bossingera (včleněného do tohoto popisu odkazem), a '759 Choia (včleněného do tohoto popisu odkazem).

Předpokládá se, že význam libovolného substituentu nebo proměnné v konkrétní poloze molekuly je nezávislý na významu tohoto substituentu nebo proměnné na jiném místě molekuly. Předpokládá se, že je v možnostech pracovníků zkušených v oboru zvolit substituenty a soustavu substituentů ve sloučeninách podle vynálezu tak, že se získají sloučeniny

které jsou chemicky stabilní a které je možné připravit způsoby v oboru obecně známými a způsoby popsány v této přihlášce.

Terapeutická indikace podle vynálezuzahrnuje prevenci nebo léčení neurodegenerativních chorob subjektu. Neurodegenerativní choroby zahrnují, ale bez omezení pouze na uvedená onemocnění, akutní neurodegenerativní choroby, chronické neurodegenerativní choroby, jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní choroby spojené se ztrátou paměti nebo jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní choroby spojené s poškozením nervových buněk.

Akutní neurodegenerativní choroby jsou choroby spojené s náhlým poškozením zahrnujícím, ale bez omezení jen na uvedené příhody, akutní zranění, hypoxii-ischémii nebo kombinaci těchto příhod vedoucích ke smrti nervových buněk nebo k jejich poškození. Akutní zranění zahrnuje, ale bez omezení na uvedené příhody, trauma mozku, ložiskové trauma mozku, difuzní trauma mozka, zranění míchy, intrakraniální nebo intravertebrální léze (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené stavy, pohmoždění, penetrace, sečné a tlačné léze nebo lacerace) nebo syndrom hyperflexe krku u dětí. Hypoxie-ischémie zahrnuje, ale bez omezení pouze na uvedené stavy cerebrovaskulární insuficienci, cerebrální ischémii nebo mozkový infarkt (zahrnující mozkové ischémie nebo infarkty vzniklé následkem uzávěru emboliemi nebo trombózami, reperfúzemí po akutní ischémii, perinatálního hypoxicko-ischemického poškození, srdeční zástavy nebo intrakraniální hemoragie (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené druhy, hemoragii epidurální, subdurální, subarachnoidální nebo intracerebrální).

Chronické neurodegenerativní choroby jsou choroby zahrnující onemocnění spojená s progresivně probíhající smrtí nervových buněk nebo jejich poškozením v čase jako je, ale bez omezení pouze na uvedené choroby, Alzheimerova choroba, Pickova nemoc, onemocnění spojené s difusními Lewyho tělísky, progresivní supranukleární obrna (Steel-Richardsonův syndrom), multisystémová degenerace (Shy-Dragerův syndrom), chronické epileptické stavy související s neurodegenerací, choroby motorických částí nervového systému (amyotrofická laterální skleróza), roztroušená skleróza mozkomíšní, degenerativní ataxie, kortikobazální degenerace, Guamský komplex ALS-Parkinsonovy nemoci-demence, subakutní sklerotizující panencefalitida, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, synukleinopatie (zahrnující multisystémovou atrofii), primární progresivní afázie, striatonigrální degenerace, Machado-Josephova choroba nebo spinocerebrální ataxie typu 3 a olivopontocerebelární degenerace, bulbární a pseudobulbární paralýza, spinální a spinobulbární svalová atrofie (Kennedyho choroba), primární laterální skleróza, familiární spastická paraplegie, Werdnig-Hoffmanova choroba, Kugelberg-Welanderova choroba, Tay-Sachsova choroba, Sandhoffova choroba, familiární spastická choroba, Wohlfart-Kugelberg-Welanderova choroba, spastická paraparéza, progresivní multiložisková leukoencefalopatie, familiární dysautonomie (Riley-Dayův syndrom), choroby prionového původu (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené choroby, Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu, Gerstmann-Sträussler-Scheinkеровu chorobu, nemoc kuru nebo fatální familiární insomnií).

Jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní choroby spojené se ztrátou paměti zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené choroby, neurodegenerativní choroby spojené s demencí související se stářím, vaskulární demenci, difuzní onemocnění

bílé hmoty, (Binswangerova choroba), demence endokrinologického nebo metabolického původu, demence následkem poranění hlavy a difuzního poškození mozku, dementia pugilistica nebo frontální demenci.

Další akutní nebo chronické neurodegenerativní choroby spojené s poškozením nervových buněk zahrnují, ale bez omezení pouze na uvedené choroby, neurodegenerativní choroby spojené s chemickým, toxickým, infekcí vyvolaným a zářením vyvolaným poškozením nervového systému, poškozením vzniklým během vývoje plodu, poškozením následkem předčasného porodu, anoxické ischemie, poškozením hepatického, glykemického, uremického, elektrolytového a endokrinního původu, poškozením psychiatrického původu (zahrnujícího, ale bez omezení jen na uvedené choroby, psychopatologická onemocnění, depresi nebo úzkost), poškozením následkem periferních chorob a plexopatií (zahrnující obrny plexů) nebo neuropatií (zahrnující multifokální, senzorické, motorické, senzoricko-motorické, autonomní, senzoricko-autonomní nebo demyelinizační neuropatie (zahrnující, ale bez omezení jen na uvedená onemocnění, syndrom Guillainův-Barreho nebo chronickou zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuropatii) nebo neuropatií vzniklých následkem infekcí, zánětů, imunitních chorob, zneužití drog, farmakologického léčení, toxinů, traumatu (vzniklého následkem, ale bez omezení na uvedené situace, tlaku, rozdrčení, lacerací nebo segmentovanými traumaty), metabolických chorob (zahrnujících, ale bez omezení na uvedené choroby, endokrinopatie nebo paraneoplastické projevy), choroby Charcot-Marie-Tooth (zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedené typy, typ 1a, 1b, 2, 4a nebo typ vázaný na 1-X), Friedreichovy ataxie, metachromatické leukodystrofie, Refsumovy choroby, adrenomyeloneuropatie, ataxie-teleangiektázie, Déjerine-Sottas (zahrnující, ale bez omezení

pouze na uvedené typy typ A nebo typ B), Lambertova-Eatonova syndromu nebo poruchy funkce kraniálních nervů).

Léčenému subjektu se se může terapeuticky účinné množství sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující sloučeninu obecného vzorce (I) a obecného vzorce (II) podávat ve farmaceutické kompozici obsahující farmaceuticky přijatelný nosič a sloučeninu zvolenou ze skupiny sloučenin zahrnujících sloučeninu obecného vzorce (I) a sloučeninu obecného vzorce (II)...

Podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny zvolené ze skupiny sloučenin zahrnujících sloučeniny obecného vzorce (I) a sloučeniny obecného vzorce (II) nebo farmaceutické kompozice obsahující uvedenou sloučeninu může být také kombinováno s podáváním jednoho nebo více jiných prostředků pro prevenci nebo pro léčení neurodegenerativních chorob.

Sloučeninu zvolenou ze skupiny sloučenin zahrnujících sloučeninu obecného vzorce (I) a sloučeninu obecného vzorce (II), nebo farmaceutickou kompozici obsahující uvedenou sloučeninu je možné podávat každým obvyklým způsobem podávání zahrnujícím, ale bez omezení pouze na uvedené způsoby podání, podání orální, pulmonální, intraperitoneální (ip), intravenózní (iv), intramuskulární (im), subkutánní (sc), transdermální, bukalní, nasální, sublingvální, oční, rektální a vaginální. Kromě toho je možné použít podávání přímo do nervového systému jako je, ale bez omezení na uvedené způsoby, podání intracerebrální, intraventrikulární, intracerebroventrikulární, intrathekální, intracisternální, intraspinální nebo perispinální způsoby podání prostřednictvím intrakraniálních nebo intravertebrálních jehel nebo katetrů s injektážním zařízením nebo bez něj. Pracovníkům zkušeným

v oboru bude zjevné, že ve způsobu podle vynálezu je možné použít každou dávku nebo četnost podávání které vedou k výše uvedenému terapeutickému účinku.

Terapeuticky účinné množství sloučeniny zvolené ze skupiny sloučenin zahrnující sloučeninu obecného vzorce (I) a sloučeninu obecného vzorce (II) nebo farmaceutické kompozice obsahující uvedenou sloučeninu se může pohybovat v rozmezí od asi 0,01 mg/kg/dávku do asi 100 mg/kg/dávku. Výhodně je terapeuticky účinné množství od asi 0,01 mg/kg/dávku do asi 25 mg/kg/dávku. Ještě výhodněji je terapeuticky účinné množství od asi 0,01 mg/kg/dávku do asi 10 mg/kg/dávku. Nejvýhodněji je terapeuticky účinné množství od asi 0,01 mg/kg/dávku do asi 5 mg/kg/dávku. Proto terapeuticky účinné množství účinné složky obsažené v jednotce jednodávkové lékové formy (např. ve formě tablety, tobolky, prášku, injekce, čípku, čajové lžičky a podobně) popsané v tomto popisu se může pro subjekt o průměrné hmotnosti 70 kg pohybovat od asi 1 mg/den do asi 7000 mg/den.

Dávky léčiva se mohou lišit v závislosti na podmínkách léčby léčených subjektů (zahrnujících faktory související s konkrétním léčeným subjektem zahrnující jeho věk, hmotnost a životosprávu, účinnost přípravku, závažnost chorobného stavu a způsob a dobu podání) a na zvoleném použití konkrétní sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (II) nebo farmaceutické kompozice obsahující takovou sloučeninu.

Optimální dávkování pracovník zkušený v oboru snadno stanoví a v případě potřeby dávku upraví na vhodnou terapeutickou hladinu. Podávání může být denní nebo v pravidelných intervalech. Výhodně se sloučenina obecného vzorce (I) nebo sloučenina obecného vzorce (II) nebo farmaceutické kompozice je obsahující podávají orálně nebo

parenterálně.

Způsoby podle vynálezu je možné sloučeninu obecného vzorce (I) nebo sloučeninu obecného vzorce (II) nebo farmaceutické kompozice je obsahující popsané v této přihlášce podávat separátně, v různých časech v průběhu terapie, nebo ve společné terapii v oddělených formách nebo ve společných kombinovaných formách. Výhodně se sloučenina zvolená ze skupiny zahrnující sloučeninu obecného vzorce (I) a sloučeninu obecného vzorce (II) nebo farmaceutické kompozice uvedené sloučeniny obsahující podává v jedné denní dávce nebo se celková denní dávka podává prostřednictvím zařízení pro kontinuální podávání nebo se podá ve dvou, třech nebo čtyřech rozdělených denních dávkách. Předpokládá se, že vynález zahrnuje všechny způsoby a režimy kontinuální, simultánní nebo střídavé léčby a podle zvolené léčby je nutné interpretovat i výraz "podávání".

Výraz "subjekt" použitý v tomto popisu znamená živočicha, výhodně savce, nejvýhodněji člověka, který je předmětem léčení, pozorování nebo testu.

Výraz "terapeuticky účinné množství" použitý v tomto popisu znamená takové množství účinné sloučeniny nebo farmaceutického prostředku které vyvolá podle posouzení vědeckého pracovníka, veterinárního nebo humánního lékaře nebo jiného klinického pracovníka biologickou nebo léčivou odezvu v tkáních živočicha nebo člověka, zahrnující zmírnění symptomů choroby nebo poruchy která je léčená.

Výraz "kompozice" použitý v tomto popisu zahrnuje produkt který obsahuje specifikované složky ve specifikovaných množstvích a rovněž každý produkt získaný, přímo nebo nepřímo,

z kombinací uvedených specifikovaných složek ve specifikovaných množstvích.

Při přípravě farmaceutické kompozice podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce (I) nebo obecného vzorce (II) jako účinná složka dokonale promísí s farmaceuticky přijatelným nosičem způsobu obecně známými ve farmaceutické technologii, kde uvedený nosič může být v různých formách a jeho volba závisí na způsobu podání zvolené lékové formy (např. orálním nebo parenterálním). Vhodné, farmaceuticky přijatelné nosiče jsou v oboru obecně známy. Popisy některých z uvedených farmaceuticky přijatelných nosičů jsou uvedené v práci "The Handbook of Pharmaceutical Excipients" vydané American Pharmaceutical Association a Pharmaceutical Society of Great Britain.

Způsoby přípravy farmaceutických kompozic a jejich složení jsou popsány ve více publikacích jako je "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", 2.rozšířené a revidované vydání, Vol.1-3, ed.: Lieberman a sp.; "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications", Vol.1-2, ed.: Avis a sp; "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems", Vol.1-2, ed.: Lieberman a sp., vydavatel Marcel Dekker, Inc.

Výhodně se farmaceutická kompozice podle vynálezu připraví v jednodávkové lékové formě jako jsou tablety, pilulky, kapsle, gelové kapsle, pastilky, granule, prášky, sterilní parenterální roztoky nebo suspenze, dávkovaný aerosol nebo tekutý sprej, kapky, ampule, autoinjekční systémy nebo čípky, pro podání orální, intranasální, sublingvální, nitrooční, transdermální, parenterální, rektální, vaginální, inhalační nebo pro podání insuflací. Alternativně může být

kompozice podle vynálezu ve formě vhodné pro podání jednou týdně nebo jednou měsíčně nebo může být ve formě přípravku pro intramuskulární injekční podání.

Pro přípravu farmaceutické kompozice do tuhé lékové formy pro orální podání jako jsou tablety, pilulky, tobolky, kapsle, gelové kapsle, pastilky, granule nebo prášky (kde každá z uvedených forem může být ve formě přípravku s okamžitým uvolněním, časově oddáleným uvolněním a řízeným uvolňováním), se použijí vhodné nosiče a přísady zahrnující, ale bez omezení jen na uvedené prostředky, ředidla, granulační prostředky, kluzné prostředky, pojiva, maziva, prostředky podporující rozpadavost a podobně. Je-li to žádoucí je možné tablety standardními způsoby opatřit cukerným potahem, potahem z želatiny, filmovým potahem nebo enterosolventním potahem.

Při přípravě tuhé lékové formy se hlavní účinná složka smísí s farmaceuticky přijatelným nosičem (např. s obvyklými pomocnými prostředky pro přípravu tablet jako jsou ředidla, pojiva, adheziva, prostředky podporující rozpadavost, kluzné prostředky, antiadhezivní prostředky a maziva). K žvýkacím tuhým lékovým formám je možné pro zlepšení chuti těchto orálně podávaných lékových forem přidávat sladidla a aromatizující prostředky. Kromě toho na mohou být přípravky v tuhých lékových formách obsahovat barviva nebo mohou být opatřené potahy pro snadnou identifikaci nebo z estetických důvodů. Zpracováním farmaceutické účinné složky s uvedenými nosiči se tak připraví přípravek umožňující podání vhodného, přesně určeného, množství účinné složky s požadovaným terapeutickým profilem uvolňování účinné složky.

Při přípravě farmaceutické kompozice v tekuté lékové formě určené pro orální, topické nebo parenterální podání je

možné použít všechna obvykle používaná farmaceuticky přijatelná média nebo přísady. Jednodávkové tekuté lékové formy jako jsou suspenze (tj. koloidy, emulze a disperze) a roztoky, je možné připravit s použitím vhodným nosičů a aditiv zahrnujících, ale bez omezení pouze na uvedené prostředky, farmaceuticky přijatelné smáčecí prostředky, dispergační prostředky, flokulační prostředky, zahušťovací prostředky, prostředky pro úpravu pH (tj. pufrů), prostředky pro úpravu osmotického tlaku, barviva, aromatizující prostředky, prostředky korigující vůni, konzervační prostředky (tj. prostředky zamezující růstu mikrobů atd.) a tekutá vehikula. Pro jednotlivé tekuté lékové formy není vždy potřebné použít všechny výše uvedené složky. Tekuté lékové formy do kterých mohou být zpracované nové kompozice podle vynálezu a které mohou být určené pro orální nebo injekční podání, zahrnují, ale nejsou omezené jen na uvedené formy, vodné roztoky, vhodně aromatizované sirupy, vodné nebo olejové suspenze a aromatizované emulze připravené s použitím potravinářských olejů jako je bavlníkový olej, sezamový olej, kokosový nebo arašídový olej, rovněž jako tinktury a podobná farmaceutická vehikula.

Příklady biologických zkoušek

Aktivita sloučeniny obecného vzorce (I) a sloučeniny obecného vzorce (II) k použití při prevenci nebo léčení neurodegenerativních chorob byly hodnocené pomocí níže uvedených příkladů které jsou však určené pouze ke znázornění vynálezu a vynález nijak neomezují.

Příklad 1

Model s odebráním séra na buňkách PC12

Uvedený model s odebráním séra představuje cytotoxickou enviromentální čelendž vedoucí jak v kultivovaných buněčných liniích tak v primárních buňkách tkání různého původu zahrnujících nervové buňky ke smrti buněk. Feochromocytové (PC) 12 buňky se v hojné míře používají v in vitro modelech nervových buněk pro hodnocení neurodegenerativních chorob a chorob spojených se smrtí buněk (Muriel a sp., Mitochondrial free calcium levels (Rhod-2 fluorescence) and ultrastructural alterations in neuronally differentiated PC-12 cells during ceramide-dependent cell death, *J.Comp.Neurol.*, **2000**, 426(2), 297-315; Dermitzaki a sp., Opioids transiently prevent activation of apoptotic mechanisms following short periods of serum withdrawal, *J.Neurochem.*, **2000**, 74(3), 960-969; Carlile a sp., Reduced apoptosis after nerve growth factor and serum withdrawal: conversion of tetrameric glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase to a dimer, *Mol.Pharmacol.*, **2000**, 57(1), 2-12).

Buňky PC12 se kultivují ve sterilním médiu (RPMI 1640) doplněném 10 % teplem inaktivovaného koňského séra a 5 % fetálního hovězího séra (FBS). Kultivační médium rovněž obsahuje 1 X penicilin-streptomycin-neomycin (v množství v příslušném pořadí 50 µg, 50 µg, 100 µg). Médium se vyměňuje každý druhý den a buňky se kultivují přes logaritmickou fázi vývoje do stavu blízkého konfluenci.

Kontrolní buňky se kultivují v použitém médiu bez jakéhokoliv ošetření. Enantiomer vzorce (Ib) nebo vzorce (IIb) (10 µM) se nejprve dobře promísí v použitém médiu a pak se aplikuje na buňky. V dvoudenním stanovení se enantiomer vzorce (Ib) nebo vzorce (IIb) (10 µM) na buňky aplikuje v okamžiku odstranění séra. V sedmidenním stanovení se enantiomer vzorce (Ib) nebo vzorce (IIb) (10 µM) na buňky aplikuje v okamžiku

odstranění séra a každých 48 hodin poté, kdy se buňkám vyměňuje nové čerstvé séra-prosté médium. Ve skupině buněk kultivovaných v médiu prostém séra se nepřidává žádný z uvedených enantiomerů vzorce (Ib) nebo vzorce (IIb). Počet živých buněk se stanoví 2 nebo 7 dnů po odstranění séra stanovením s 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-karboxy-methoxyfenyl)-2-(4-sulfofenyl)-2H-tetrazoliovou vnitřní solí (MTS).

Na závěr pokusu se buňky promyjí čerstvým médiem a inkubují se s roztokem MTS v humidifikovaném inkubátoru s 5 % CO₂ při 37 °C 1,5 h. Po inkubaci se ihned provede analýza s použitím programu Softmax (Molecular Devices). MTS stanovení je kolorimetrické stanovení počtu živých buněk v daném pokusném uspořádání. Stanovení je založené na buněčné konverzi tetrazoliové soli, tj. MTS, na formazan který je rozpustný v tkáňovém kultivačním médiu a který se stanovuje přímo v 96-jamkových destičkách při 490 nm. Absorbance je přímo úměrná počtu živých buněk v kultuře. 100% přežití je dané absorbancí získanou u buněk kontrolní skupiny.

V tabulce 1 jsou uvedené výsledky prokazující účinek orálně podaného enantiomeru vzorce (Ib) a vzorce (IIb) na stupeň přežití buněk v modelu s odebráním séra na buňkách PC12 (¹p hodnota=0,01; ²p hodnota=<0,01).

Tabulka 1
Stupeň přežití buněk (%)

	2-denní pokus	7-denní pokus
	stupeň přežití (%)	stupeň přežití (%)
kontrolní skupina	100	100
séra-prostá skupina	49,6±2,6	23,8±2,6
slouč. vzorce (Ib)	69,4±1,7 ¹	79,9±4,0 ²
slouč. vzorce (IIb)	66,4±5,4 ¹	85,2±0,6 ²

Příklad 2

Model přechodné cerebrální ischemie na potkanech

Bylo provedené hodnocení účinků enantiomeru vzorce (Ib) na modelu přechodné cerebrální ischemie získané okluzí střední mozkové tepny (MCAO) potkanů (způsobem popsaným v práci Nagasawa H. a Kogure K., *Stroke*, **1989**, 20, 1037; a Zea Longa E., Weinstein P.R., Carlson S., a Cummins R., *Stroke*, **1989**, 20, 84) s použitím samců potkanů Wistar a s podáním dávek 10 a 100 mg/kg (i.v.). Jako pozitivní kontrola byl použitý MK 801 (dizocilpin-maleát; CAS č. 77086-22-7, sloučenina obchodně dostupná) (v dávce 3 mg/kg, i.p.).

Pokusná zvířata (n=12) byla náhodně rozdělená do čtyř pokusných skupin a pak byla anestetizovaná. Pak byl zablokovaný tok krve z vnitřní arteria carotis a anteriorní a posteriorní cerebrální tepny do střední cerebrální tepny. Jednu hodinu po zablokování průtoku krve byla zvířata ošetřena vehikulem (podaným i.v. podáním v průběhu jedné hodiny), kontrolní srovnávací sloučeninou (podanou jednou i.p. podanou dávkou na počátku dalšího jednogodinového období) a dvěma dávkami enantiomeru vzorce (Ib) (podanými i.v. podáním v průběhu jedné hodiny). Dvě hodiny po blokadě byla umožněná reperfuze.

Pak byla pokusná zvířata usmrcená a z každého mozku byly vypreparované koronální sekce tloušťky 20 mm. Ke kvantifikaci rozsahu cerebrálních lézí se použije každé ze 40 polí (tj. každé o velikosti 800 nm) ve směru od čelního do okcipitálního kortexu. Preparáty k vyhodnocení pak byly připravené vybarvením uvedených sekcí (způsobem podle Nissla) s použitím kresylové violeti, a získané preparáty pak byly vyhodnocené pomocí světelného mikroskopu.

Velikost ploch s ischemickým poškozením v koronálních sekcích jednotlivých pokusných zvířat byla stanovena zjištěním přítomnosti buněk vykazujících morfologické změny. Byly změřené a sečtené plochy zahrnující neuronální poškození nebo infarkt. Pro každé zvíře byly vypočtené celkové objemy pro kortex a striatum (celková ischemická povrchová plocha x 0,8 mm (tloušťka)).

MCAO modelová analýza

Byly vyhodnocené zjištěné střední hodnoty ($\pm$ S.E.M) každého zvířete náhodně umístěného do jedné ze čtyř pokusných skupin, které byly vyhodnocené jednocestnou metodou ANOVA (jednocestná metoda ANOVA je metoda srovnávající 3 nebo více různé skupiny) a následně Dunettovým testem (oba způsoby jsou uvedené v Statview 512 + software, BarinPower, Calabasas, CA, USA).

Jak je znázorněné v tabulce 2, výsledky se pokládají za statisticky významné jestliže hodnota p je $<0,05$ při srovnání se skupinou ošetřenou vehikulem ($^1p<0,01$; $^2p<0,05$).

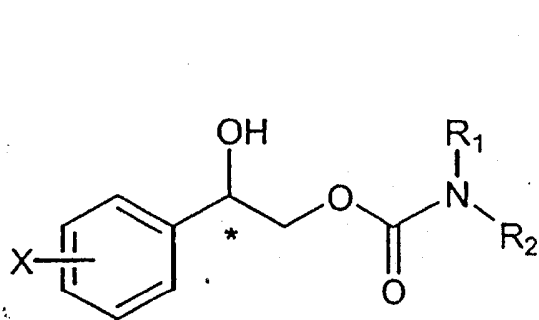
Tabulka 2

Střední objem tkáně postižené infarktem (mm ³)±S.E.M.				
ošetření	N	kortex	striatum	celkový objem
vehikulum 10 ml/kg	12	275,5±27,1	79,4±3,6	354,9±29,9
MK 801 3 mg/kg	12	95,8±24,5 ¹	56,1±5,3 ²	151,9±28,7 ¹
slouč.(Ib), 10 mg/kg	12	201,0±23,9	75,9±2,6	276,9±25,4
slouč.(Ib), 100 mg/kg	12	98,8±29,5 ¹	63,0±5,9 ²	161,9±34,3 ¹

Zatímco ve výše uvedeném popisu jsou popsány hlavní principy vynálezu a příklady určené k dalšímu znázornění vynálezu, je nutné si uvědomit, že praktické provedení vynálezu zahrnuje všechny obvyklé variace, adaptace a/nebo modifikace které budou v rámci připojených patentových nároků a jejich ekvivalentů.

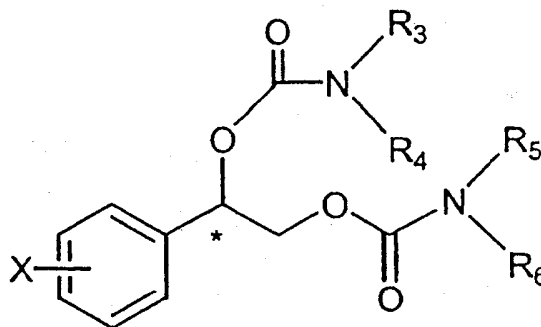
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití karbamátové sloučeniny obecného vzorce I nebo II



kde

(I)



(II)

X znamená substituci fenylové skupiny jedním až pěti atomy halogenu zvolenými z fluoru, chloru, bromu a jodu; a

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 každý nezávisle znamená vodík nebo C_1 - C_4 alkylovou skupinu, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, přičemž tato fenylová skupina je popřípadě substituována substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C_1 - C_4 alkylskupiny, C_1 - C_4 alkoxyskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny a kyanoskupiny;

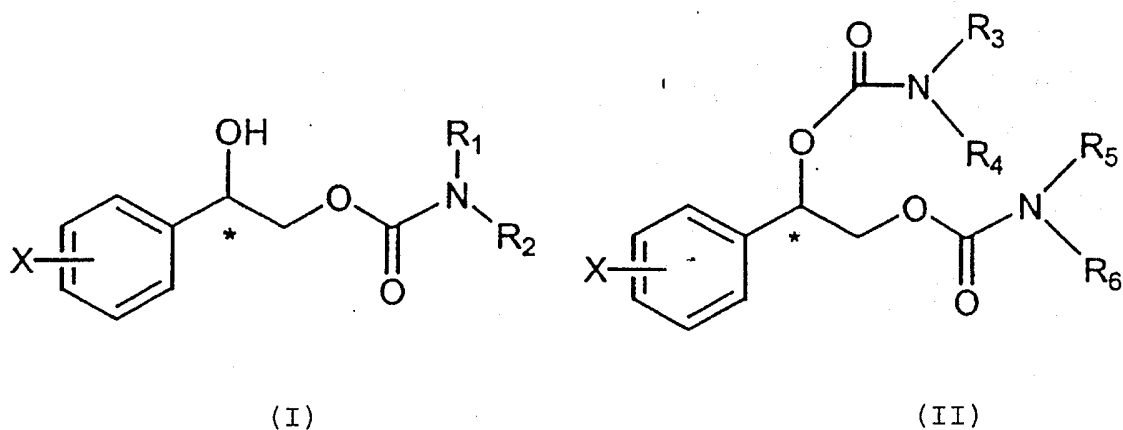
v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčení neurodegenerativních poruch.

2. Použití podle nároku 1, kde X znamená chlor.

3. Použití podle nároku 1, kde substituce substituentem X je v ortho-poloze fenylového kruhu.

4. Použití podle nároku 1, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku.

5. Použití enantiomeru vzorce I nebo II nebo enantiomerické směsi, v níž jeden z těchto enantiomerů převládá



kde

X znamená substituci fenylové skupiny jedním až pěti atomy halogenu zvolenými z fluoru, chloru, bromu a jodu; a

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 každý nezávisle znamená vodík nebo C_1 - C_4 alkylovou skupinu, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, přičemž tato fenylová skupina je popřípadě substituována substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, C_1 - C_4 alkylskupiny, C_1 - C_4 alkoxyskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny a kyanoskupiny;

v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčení neurodegenerativních poruch.

6. Použití podle nároku 5, kde X znamená chlor.

7. Použití podle nároku 5, kde substituce substituentem X je

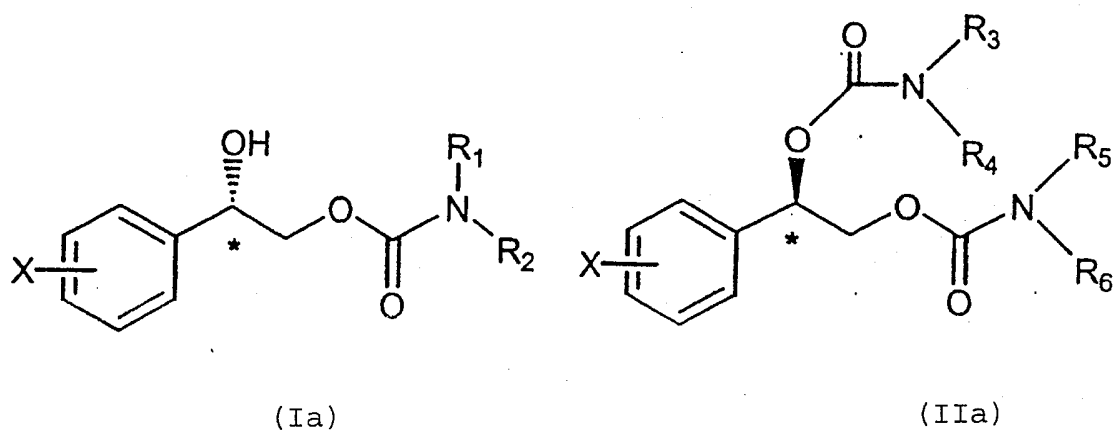
v ortho-poloze fenylového kruhu.

8. Použití podle nároku 5, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku.

9. Použití podle nároku 5, kde jeden z enantiomerů obecného vzorce I nebo II převažuje v rozsahu asi 90 % nebo vyšším.

10. Použití podle nároku 5, kde jeden z enantiomerů obecného vzorce I nebo II převažuje v rozsahu asi 98 % nebo vyšším.

11. Použití podle nároku 5, kde enantiomerem obecného vzorce I nebo II je enantiomer obecného vzorce Ia nebo IIa



kde

X znamená substituci fenylové skupiny jedním až pěti atomy halogenu zvolenými z fluoru, chloru, bromu a jodu; a

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 každý nezávisle znamená vodík nebo C_1 - C_4 alkylovou skupinu, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, přičemž tato fenylová skupina je popřípadě substituována substituenty nezávisle zvolenými ze souboru

sestavajícího z halogenu, C₁-C₄alkylskupiny, C₁-C₄alkoxyskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny a kyanoskupiny.

12. Použití podle nároku 11, kde X znamená chlor.

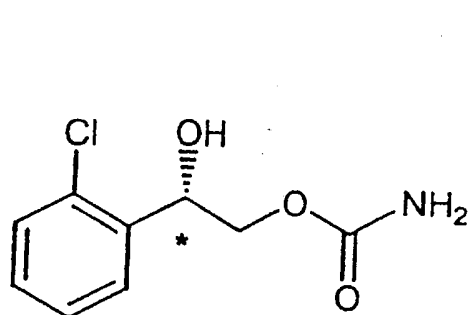
13. Použití podle nároku 11, kde že substituce substituentem X je v ortho-poloze fenylového kruhu.

14. Použití podle nároku 11, kde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ a R₆ znamenají atomy vodíku.

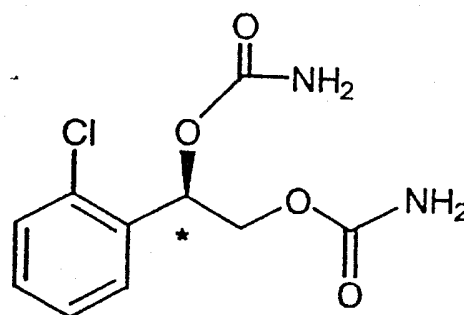
15. Použití podle nároku 11, kde jeden z enantiomerů obecného vzorce Ia nebo IIa převažuje v rozsahu asi 90 % nebo vyšším.

16. Použití podle nároku 11, kde jeden z enantiomerů obecného vzorce Ia nebo IIa převažuje v rozsahu asi 98 % nebo vyšším.

17. Použití podle nároku 5, kde enantiomerem obecného vzorce I nebo II je enantiomer obecného vzorce Ib nebo IIb



(Ib)



(IIb)

18. Použití podle nároku 17, kde jeden z enantiomerů obecného vzorce Ib nebo IIb převažuje v rozsahu asi 90 % nebo vyšším.

19. Použití podle nároku 17, kde jeden z enantiomerů obecného vzorce Ib nebo IIb převažuje v rozsahu asi 98 % nebo vyšším.

20. Použití podle nároku 1 nebo 5, kde neurodegenerativní poruchy jsou zvoleny ze skupiny sestávající z akutní neurodegenerativní poruchy, chronické neurodegenerativní poruchy, jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní poruchy spojené se ztrátou paměti nebo jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní poruchy spojené s poškozením nervových buněk.

21. Použití podle nároku 20, kde akutní neurodegenerativní porucha je zvolena z neurodegenerativních poruch spojených s náhlým napadením, kterými jsou akutní zranění, hypoxie-ischémie nebo jejich kombinace vedoucí ke smrti nebo poškození nervových buněk.

22. Použití podle nároku 21, kde akutní zranění je zvoleno z úrazu mozku, ložiskového úrazu mozku, difuzního poškození mozku, zranění míchy, intrakraniálních lézí, kterými jsou pohmoždění, penetrace, sečné a tlačné léze nebo lacerace, intravertebrálních lézí, kterými jsou pohmoždění, penetrace, sečné a tlačné léze nebo lacerace nebo syndromu hyperflexe krku u dětí.

23. Použití podle nároku 22, kde uvedené akutní zranění je zvoleno z úrazu mozku, ložiskového úrazu mozku, difuzního poškození mozku nebo zranění míchy.

24. Použití podle nároku 21, kde hypoxie-ischémie je zvolena z cerebrovaskulární insuficience, cerebrální ischémie nebo mozkového infarktu.

25. Použití podle nároku 24, kde cerebrální ischemie nebo mozkový infarkt jsou zvoleny z mozkových ischemií nebo infarktů vzniklých následkem uzávěru embolií, uzávěru trombózou, reperfúzí po akutní ischemii, perinatálního hypoxicko-ischemického poškození, srdeční zástavy nebo intrakraniální hemoragie, kterou je hemoragie epidurální, subdurální, subarachnoidální nebo intracerebrální.

26. Použití podle nároku 20, kde chronické neurodegenerativní poruchy jsou zvoleny z neurodegenerativních poruch spojených s progresivně probíhající smrtí nervových buněk nebo jejich poškozením v čase, kterými jsou Alzheimerova choroba, Pickova nemoc, onemocnění spojené s difusními Lewyho tělísky, progresivní supranukleární obrna (Steel-Richardsonův syndrom), multisystémová degenerace (Shy-Dragerův syndrom), chronické epileptické stavy související s neurodegenerací, poruchy motorických částí nervového systému (amyotrofická laterální skleróza), roztroušená skleróza mozkomíšní, degenerativní ataxie, kortikobazální degenerace, Guamský komplex ALS-Parkinsonovy nemoci-demence, subakutní sklerotizující panencefalitida, Huntingtonova porucha, Parkinsonova porucha, synukleinopatie (multisystémová atrofie), primární progresivní afázie, striatonigrální degenerace, Machado-Josephova choroba/spinocerebrální ataxie typu 3 a olivopontocerebelární degenerace, bulbární a pseudobulbární paralýza, spinální a spinobulbární svalová atrofie (Kennedyho choroba), primární laterální skleróza, familiární spastická paraplegie, Werdnig-Hoffmanova choroba, Kugelberg-Welanderova choroba, Tay-Sachova choroba, Sandhoffova choroba, familiární spastická choroba, Wohlfart-Kugelberg-Welanderova choroba, spastická paraparéza, progresivní multiložisková leukoencefalopatie, familiární dysautonomie (Riley-Dayův syndrom) nebo choroby prionového

původu (zvolené z Creutzfeldtovu-Jakobovy choroby, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerovery choroby, nemoci kuru nebo fatální familiární insomnie).

27. Použití podle nároku 26, kde chronická neurodegenerativní porucha je zvolena z Alzheimerovy choroby, chronického epileptického stav spojeného s neurodegenerací, roztroušené mozkomíšní sklerózy a Parkinsonovy choroby.

28. Použití podle nároku 20, kde jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní poruchy spojené se ztrátou paměti jsou neurodegenerativní poruchy zvolené ze stařecké demence, vaskulární demence, difuzního onemocnění bílé hmoty, (Binswangerovy choriby), demence endokrinologického nebo metabolického původu, demence následkem poranění hlavy nebo difuzního poškození mozku, dementia pugilistica nebo frontální demence.

29. Použití podle nároku 20, kde jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní poruchy spojené s poškozením nervových buněk jsou zvoleny z neurodegenerativních poruch spojených s chemickým, toxickým, infekcí vyvolaným a zářením vyvolaným poškozením nervového systému, poškozením vzniklým během vývoje plodu, poškozením následkem předčasného porodu, anoxické ischemie, poškozením hepatického, glykemického, uremického, elektrolytového a endokrinního původu, poškozením psychiatrického původu, poškozením následkem periferních poruch a plexopatií (obrní plexů) nebo poškozením následkem neuropatií.

30. Použití podle nároku 29, kde jiné akutní nebo chronické neurodegenerativní poruchy spojené s poškozením nervových buněk jsou zvoleny z neurodegenerativních poruch spojených s

poškozením psychiatrického původu nebo poškozením následkem neuropatií.

31. Použití podle nároku 30, kde poškození psychiatrického původu je zvoleno z psychopatologie, deprese nebo úzkosti; a poškození následkem neuropatie je zvoleno z multifokální, senzorické, motorické, senzoricko-motorické, autonomní, senzoricko-autonomní nebo demyelinizační neuropatie, kterou je syndrom Guillainův-Barreho nebo chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie nebo neuropatií vzniklých následkem infekcí, zánětů, imunitních poruch, zneužití drog, farmakologického léčení, toxinů, traumatu (vzniklého následkem tlaku, rozdrčení, lacerací nebo segmentovanými traumaty), metabolických poruch (endokrinní nebo paraneoplastické projevy), choroby Charcot-Marie-Tooth (typu 1a, 1b, 2, 4a nebo typ vázaný na 1-X), Friedreichovy ataxie, metachromatické leukodystrofie, Refsumovy poruchy, adrenomyeloneuropatie, ataxie-teleangiectázie, Déjerine-Sottas (typu A nebo typu B), Lambertova-Eatonova syndromu nebo poruchy funkce kraniálních nervů.

32. Použití podle nároku 1 nebo nároku 5, kde terapeuticky účinné množství je od asi 0,01 mg/kg/dávka do asi 100 mg/kg/dávka.