



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **46 112** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/35 A, A 61K 31/36 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98126945, 24.06.1997

(24) Дата начала действия патента: 15.05.2002

(30) Приоритет: 28.06.1996 US 60/022,006

(46) Дата публикации: 15.05.2002

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US97/10955, 19970624

(72) Изобретатель:
Шенк Ричард П., US

(73) Патентовладелец:
ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКЕЛ, ИНК., US

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

(57) Реферат:

Предложен способ применения производных антиконвульсантов для лечения бокового амиотрофического склероза.

Официальный бюлетень "Промышленная

собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 5, 15.05.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 4 6 1 1 2 C 2

U A 4 6 1 1 2 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **46 112** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/35 A, A 61K 31/36 B**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: 98126945, 24.06.1997

(24) Effective date for property rights: 15.05.2002

(30) Priority: 28.06.1996 US 60/022,006

(46) Publication date: 15.05.2002

(86) PCT application:
PCT/US97/10955, 19970624

(72) Inventor:
Shenk Richard P., US

(73) Proprietor:
ORTHO-MACNEIL PHARMACEUTICALS, INC.,
US

(54) **METHOD FOR TREATING AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

(57) Abstract:

Anticonvulsant derivatives useful in treating amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are disclosed.

Official bulletin "Industrial property". Book

1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 5, 15.05.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 4 6 1 1 2 C 2

U A 4 6 1 1 2 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **46 112** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/35 A, A 61K 31/36 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98126945, 24.06.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 28.06.1996 US 60/022,006

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.05.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US97/10955, 19970624

(72) Винахідник(и):
Шенк Річард П. , US

(73) Власник(и):
ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКЕЛ, ІНК., US

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БІЧНОГО АМІОТРОФІЧНОГО СКЛЕРОЗУ

(57) Реферат:
Запропоновано спосіб використання похідних

антиконвульсантів при лікуванні бічного
аміотрофічного склерозу.

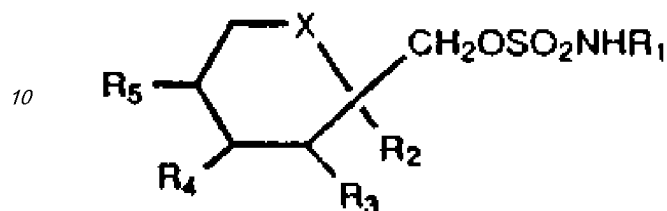
U A 4 6 1 1 2 C 2

U A 4 6 1 1 2 C 2

Опис винаходу

Рівень техніки

5
Сполуки з хімічною формулою (I):



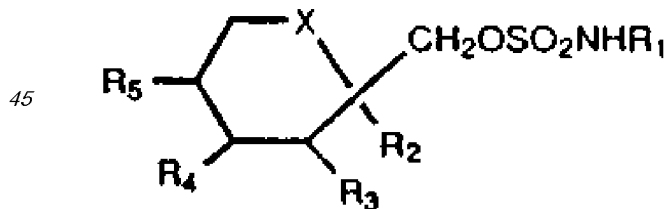
15 є структурно новими антиепілептичними препаратами, що продемонстрували високу протисудомну ефективність у досліджах на тваринах (Maryanoff, B.E., Nortey, S.O., Gardocky, J.F., Shank, R.P. Dodgson, S.P. J. Med Chem. 30, 880 - 887, 1987; Maryanoff, B.C., Costanzo, M.J., Shank, R.P., Shupsky, J.J., Ortegon, M.E., and Vaught J.L. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 3, 2653 - 2656, 1993, McComes, D.F. and Maryanoff, B.E., J. Org. Chem. 1995). Ці сполуки описані в патенті США №4,513,006. Одна з цих сполук - 2,3 :
20 4,5-біс-О-(1-метилетілідин)-β-D-фруктопіранози сульфамат, відома як топірамат - продемонструвала в клінічних дослідженнях хворих на епілепсію свою ефективність як при ад'ювантній, так і при монотерапії простих, складних парціальних і вторинних генералізованих судом (E. FAUGHT, B.J. WILDER, R.E. RAMSEY, R.A. REIFE, L.D. KRAMER, G.W. PLEDGER, R.M. KARIM et al, Epilepsia 36 (S4) 33, 1995; S.K. SACHDEO, R.C. SACHDEO, R.A. REIFE, P. LIM, G.W. PLEDGER, Epilepsia 36 (S4) 33, 1995), і зараз топірамат впроваджується на ринках
25 Великобританії, Фінляндії, Сполучених Штатах, Швеції як засіб лікування й попередження простих і складних нападів епілепсії з розвитком (або без) вторинних генералізованих судом, а в багатьох країнах світу найближчим часом очікується дозвіл на застосування вказаних сполук з боку регулюючих органів.

На початкових етапах досліджень виявили, що сполуки, які мають формулу I, здатні проявляти антисудомну активність в традиційному максимальному електрошоковому судомному (МЕС) тесті на мишах (SHANK, R.P.,
30 GARDOCKI, J.F., VAUGHT, J.L., DAVIS,, C.B., SCHUPSKY, J.J., RAFFA, R.B., DODGSON, S.J., NORTEY, S.O.,and MARYANOFF, B.E., Epilepsia 35 450 - 460, 1994). Наступні дослідження виявили, що сполуки, які мають формулу I, були також високо ефективними у МЕС-тесті на щурах. Пізніше на декількох моделях епілепсії у гризунів довели здатність топірамату ефективно блокувати розвиток судом (J. NAKAMURA, S. TAMURA, T. KANDA, A. ISHII, K. ISHIHARA, T. SERIKAWA, J. YAMADA, and M. SASA, Eur. J. Pharmacol. 254 83 - 89, 1994) і на тваринних
35 моделях "вибухової" епілепсії (A. WAUQUIER and S. ZHOU, Epilepsy Res. 24, 73 - 77, 1996).

Подальші доклінічні дослідження виявили нові, до того невідомі фармакологічні властивості топірамату, що дало змогу припустити, що топірамат може бути ефективним при лікуванні деяких інших неврологічних захворювань, зокрема – бічного аміотрофічного склерозу (БАС).

Суть винаходу

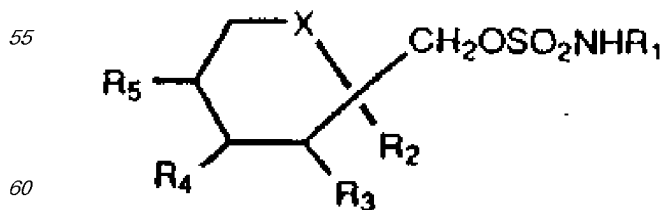
40 Відповідно до даного винаходу сполуки, які мають наступну хімічну формулу I:



50 де X - атом кисню або CH_2 - група, а радикали R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ визначені нижче, застосовуються для лікування бічного аміотрофічного склерозу (БАС).

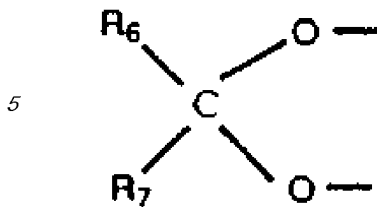
Детальний опис винаходу

Згідно з даним винаходом сульфамати мають наступну хімічну формулу (I):



де X- CH_2 або кисень; радикал R₁ - атом водню або алкіл; R₂, R₃, R₄, та R₅ - незалежно атоми водню або низькомолекулярні алкіли, якщо X - кисень; R₂ і R₃ та/або R₄ і R₅ разом можуть бути метилendioксидною групою, що має наступну формулу (II)

65

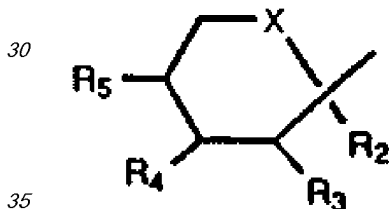


10 де радикали R_6 та R_7 - однакові або різні - представлені атомом водню або низькомолекулярним алкілом, або обидва радикали представлені алкільними групами, які залучені до формування циклопентильного або циклогексильного кільця. Радикал R_1 , зокрема, представлений атомом водню або алкілом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю - це може бути метил, етил або ізопропіл. Алкільна група, згідно з даною специфікацією, містить прямий або розгалужений ланцюг. Радикали R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 та R_7 представлені алкільними групами, що містять від 1 до 3 атомів вуглецю - це може бути метіл, етил, ізопропіл або n-пропіл.

15 Зокрема, до групи сполук, що мають формулу I, належать такі, в хімічній будові яких X представлено атомом кисню, а радикали R_2 і R_3 та R_4 і R_5 , представлені метилендіоксидними групами, що мають хімічну формулу (II), де радикали R_6 та R_7 або однакові і обидва представлені атомами водню або алкільними групами, або різні, представлені комбінацією атома водню і алкільної групи і ці радикали формують спіроциклопентилове або спіроциклогексильне кільце, зокрема якщо R_6 та R_7 обидва представлені алкільною групою, такою як метильна група. Другою групою сполук є такі сполуки, в хімічній будові яких X представлено CH_2 - групою, а R_4 і R_5 формують бензольне кільце. До третьої групи сполук, що мають формулу (I), належать такі, в хімічній будові яких обидва радикали R_2 і R_3 представлені атомами водню.

Сполуки, що мають формулу (I), можуть бути синтезовані наступними способами.

25 а) Реакція між спиртом, що має хімічну формулу RCH_2OH , та хлорсульфаматом, який має формулу $ClSO_2NH_2$ або $ClSO_2NHR_1$, в присутності основи, такої як каїю а-бутоксид або натрію гідрид, при температурі від -20 до 25° з використанням таких розчинників, як толуол, тетрагідрофуран або диметилформамід; радикал R має наступну хімічну формулу (III):



б) Реакція між спиртом, що має хімічну формулу RCH_2OH , та сульфурилхлоридом, який має формулу SO_2Cl_2 , в присутності основи - такої, як триетіламін або піридин, при температурі від -40° до $25^\circ C$, з використанням таких розчинників, як диетилловий ефір або метилену хлорид, до утворення хлоросульфату, який має хімічну формулу RCH_2OSO_2Cl .

40 Потім хлоросульфат, який має хімічну формулу RCH_2OSO_2Cl , вступає в реакцію з аміном, який має хімічну формулу R_1NH_2 , при температурі від -40° до $25^\circ C$ з використанням таких розчинників, як метилену хлорид або ацетонітрил, до утворення сполуки, що має формулу (I). Умови реакції (б) описані T. Tsuciya et al. In Tet. Letters, 36, p. 3365 to 3368 (1978).

45 (в) Реакція між хлоросульфатом RCH_2OSO_2Cl та азидом металу, таким як натрію азид, з використанням таких розчинників, як метилену хлорид або ацетонітрил, з утворенням азидосульфату, який має формулу $RCH_2OSO_2N_3$ (реакція описана M. Hedayatullah In Tet. Lett. p. 2455 - 2458 (1975)). Потім азидосульфат може бути відновлений до сполуки, що має формулу (I) (де радикал R_1 представлений атомом водню) шляхом каталітичного гідрування, наприклад, з використанням благородного металу та H_2 або шляхом нагрівання з металевою міддю у розчиннику, такому як метанол.

50 Вихідні матеріали, що мають хімічну формулу RCH_2OH , можуть бути отримані комерційним шляхом або вироблені згідно з стандартними технологіями. Наприклад, вихідні матеріали, що мають хімічну формулу RCH_2OH , де R_2 , R_3 , R_4 і R_5 - однакові і мають хімічну формулу (II), отримують способом, який описано R. F. Brady in Carbohydrate Research, Vol, 14, p. 35 to 40 (1940) або в результаті реакції між триметилсиліловим енольним ефіром кетону або альдегіду з хімічною формулою R_6COR_7 та фруктозою при температурі $25^\circ C$ в розчиннику, такому як галогенпохідні вуглеводнів - наприклад, метилену хлорид в присутності ареніусової кислоти (такої, як HCl) або льюїсової кислоти (такої, як хлорид цинку), реакція з триметилсиліловим енольним ефіром описана G. L. Larson et al in J.Org.Chem. Vol. 38, No. 22, p. 3935 (1973).

55 Далі, карбоксильні кислоти та альдегіди з хімічними формулами $RCOOH$ та $RCHO$ відповідно можуть бути відновлені до сполук, що мають формулу RCH_2OH , згідно з стандартними технологіями відновлення - таких, як реакція з літію алюмогідридом, натрію борогідридом або боран-тетрагідрофурановим комплексом в інертних розчинниках, таких як диглім, тетрагідрофуран або толуол, при температурі від 0° до $100^\circ C$ (ця реакція описана H. O. House in "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., pages 45 to 144 (1972).)

60 Сполуки, що мають формулу I, також отримують способом, який описано в патенті США №4,5 13,006, що включений в даний опис у вигляді посилки.

65 Сполуки, що мають формулу I, містять в собі окремі ізомери та рацемати, зокрема, такі ізомери, що

характеризуються альфа- та бета-розташуванням (тобто вище та нижче площини малюнку) радикалів R₂, R₃, R₄ і R₅ на 6-членному кільці. Бажано, щоб атоми кисню метилендіоксильної групи II були розташовані на одному боці 6-членного кільця.

Дані про активність сполук, що мають формулу I, при лікуванні бічного аміотрофічного склерозу (БАС) походять від досліджень, які вказують, що топірамат впливає як антагоніст на АМФА/каїнатові підтипи глутаматових рецепторів (The R. W. Johnson Phaimaceutical Research Institute, Internal Research Report, Document ID Accession No.A500,960; J. W.GIBBS III, S. SOMBATI, R. J. DELORENZO, and D. A.COULTER, *Epilepsia* 37, in press, 1996) і те, що БАС є хронічним нейродегенеративним захворюванням, при якому пошкоджується регуляція метаболізму глутамату (J. D. ROTHSTEIN, M.VAN KAMMEN, A. I. LEVEY, L. J. MARTIN and R. W. KUNCI, *Annals Neurology* 38, 73 - 84). Глутамат розглядається як головний нейрогнрансмігер, що забезпечує процеси збудження в ЦНС. Ця функція забучується фізіологічним процесом, при якому молекули глутамату містяться у везикулах в середині синаптичних закінчень нейронів. Під впливом потенціалу деполаризації синаптичної мембрани ці молекули вивільняються в синаптичну щілину, де вони активують специфічні рецептори на постсинаптичній мембрані відповідних нейронів. З часом молекули вилучаються з синаптичної щілини завдяки білковим "транспортерам", розташованим у мембрані синаптичного закінчення пресинаптичного нейрону, та оточуючим гліальним клітинам (астроцитам). При БАС активність цих транспортних протеїнів патологічно знижена, що може бути причиною підвищення концентрації глутамату в синаптичній щілині. Це може бути причиною надмірної активації глутаматових рецепторів, яка, при достатній інтенсивності процесів, може викликати загибель нейронів. (J.D. ROUTHSTEIN, In: *Pathogenesis and Therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis*, Edited by G.Serratric and Munsat, *Advances in Neurology* 68,7 - 20, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1995).

Дослідження показали, що топірамат перешкоджає стимулюючому впливу на нейрони з боку каїнату - речовини, яка подібна глутамату і здатна селективно активувати деякі субтипи глутаматових рецепторів (; J. W.GIBBS III, S. SOMBATI, R. J. DELORENZO, and D. A.COULTER, *Epilepsia* 37, in press, 1996; The R. W. Johnson Phaimaceutical Research Institute, Internal Research Report, Document ID Accession Numbers A500,960 and 398533:1). В цих дослідженнях первинні культури, збагачені нейронами, що були взяті з гіпокампу ембріонів щурів, культивувались *in vitro* від 14 до 21 діб в умовах, які сприяли розвитку численних синаптимних контактів і дозволяли досягти високої щільності клітин. Для вивчення електричних властивостей мембран нейронів використовували методику накладання електродів і формування пор в клітинній стінці. При цій методиці контакт між реєструючим електродом і внутрішньоклітинною рідиною досягався завдяки амфотеріцину В, який використовувався для формування пор в клітинній стінці. Здатність клітини утворювати трансмембранний потенціал або пропускати струм через клітинну мембрану чітко реєструвалась. Каїнат, топірамат та інші досліджувані сполуки наносили на поверхню нейронів за допомогою багатоканальної тefлонової концентраційної піпетки з фіксатором. Топірамат (який попередньо розчиняли в 1молі ДМСО, а потім додавали до середовища, в якому відбувалась інкубація нейронів) застосовували в концентраціях 0.01, 0.1, 1, 10 або 100мілімоль, а каїнат застосовували в концентраціях 0.1 або 1мілімоль.

На початковому етапі експериментів антагоністичний вплив топірамату на каїнат-залежні струми визначали як функцію мембранного потенціалу. В експериментах, де каїнат-індуковані мембранні струми реєстрували як потенціали фіксованого напруження у діапазоні від -60мВ до 60мВ з приростом у 20 мВ, визначили, що сила антагоністичного впливу топірамату зникається по мірі деполаризації мембрани. Отже, найбільший вплив топірамату на мембранний потенціал спостерігали, коли його стан був близьким до стану спокою.

Тривалість антагоністичної активності топірамату оцінювали на другому етапі експериментів. Каїнат подавали в омиваючу ридину в переривчастому режимі протягом 3 секунд під час кожного однохвилинного інтервалу, одразу після встановлення умов для виникнення каїнат-індукованого струму застосовували топірамат, який наносили в постійному режимі. Тривалість періоду нанесення становила від декількох хвилин до 20 хвилин. Частковий блок каїнат-індукованого струму спостерігався вже протягом першої хвилини після початку застосування топірамату, але навіть насичуючі концентрації топірамату знижували каїнат-індукований струм тільки на 20 - 40%. Цей ефект легко зникав, якщо топірамат вилучали (змивали) протягом 5 хвилин з початку його застосування. Але якщо топірамат застосовували постійно протягом більш, ніж 10 хвилин, ступінь антагоністичного впливу топірамату на каїнат-індукований трансмембранний струм значно зростає і, коли топірамат вилучають, каїнат-індукований струм залишається зниженим. Криві "конценірація - відповідь" відтворювали для обох фаз блокуючої дії топірамату. ЕК₅₀ становила приблизно 1мікромоль для кожної фази. Однак концентрація, яка була необхідною для максимальної відповіді, становила приблизно 0.1ммоль для першої фази (фаза I блокади) і тільки приблизно 0.010ммоль - для другої (фаза II блокади).

Виходячи з даних про те, що функціональний стан глутаматових рецепторів частково регулюється протеїніназами та фосфатазами (L. Y. WAANG, F. A. TAVERNA, X. P. HUANG, J. F. MACDONALD, and D. R. HAMPSON, *Science* 259, 1173 - 1175, 1993), механізм блокуючого ефекту під час II фази можна пояснити дефосфоріляцією рецепторів, що активуються каїнатом. Враховуючи, що цАМФ-залежна протеїніназа (ПКА) здатна справляти модулюючий вплив на рецептори, що активуються каїнатом (L. Y. WAANG, F. A. TAVERNA, X. P. HUANG, J. F. MACDONALD, and D. R. HAMPSON, *Science* 259, 1173-1175, 1993), була розпочата наступна стадія експериментів, яка мала на меті виявити, чи може дибутирил-циклічна АМФ відновлювати стимулюючу активність каїнату після II фази топіраматової блокади, тобто чи може "незворотний" процес набутти зворотності. ці експерименти виявили, що дибутирил-циклічна АМФ частково або повністю відновлює каїнат-індукований струм. В іншій серії експериментів окарієву кислоту - неспецифічний інгібітор фосфатази - використовували у кількості 1мікромоль перед початком і під час нанесення топірамату. Метою цих

експериментів було виявити, чи може пригнічення процесів дефосфорилляції кайнату запобігти розвитку II фази блокуючого ефекту топірамату. Окадієва кислота спричиняла незначний вплив на кайнат-індукований струм до нанесення топірамату і не впливала на первинний антагоністичний ефект топірамату (фаза I блокади), однак, як і очікувалося, II фаза блокади не розвинулась, ці результати вказують на те, що топірамат, прямо чи непрямо, інгібує здатність протеїнкінази (ПКА) фосфорилювати рецептори, що активуються кайнатом, який переводить їх в дефосфорильований стан, в якому вони втрачають чутливість (не можуть бути активовані).

Незалежно від механізму, завдяки якому топірамат спричиняє на глутаматові рецептори дію, протилежну дії кайнату, цей антагоністичний ефект приводить до зменшення активації рецепторів. При патологічних станах, коли має місце надмірна активація, наприклад, при БЛС, препарат-індуковане зменшення активності глутаматових рецепторів приводить до відповідного зменшення загибелі нервових клітин.

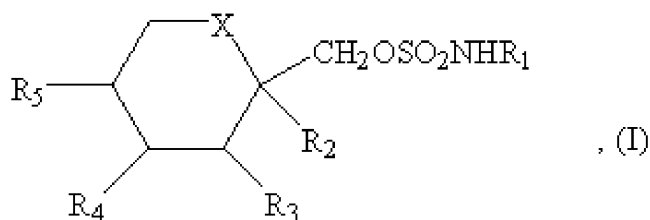
Для лікування бічного аміотрофічного склерозу (БЛС) сполуку, що має формулу (I), використовують у добовій дозі від 100 до 800мг, розрахованій на середньостатистичну дорослу людину і звичайно поділеній на два прийоми. Разова доза становить від 25 до 200мг активної речовини.

Для виготовлення фармацевтичної композиції, згідно з цим винаходом, одна або більше сульфаматових сполук, що мають формулу (I), ретельно змішуються з фармацевтичними формоутворюючими речовинами згідно з стандартними фармацевтичними технологіями, деформоутворюючі речовини утворюють широке розмаїття форм, в залежності від шляху введення - перорального, парентерального або у вигляді супозиторіїв. При виготовленні композиції в пероральній добовій формі можуть бути використані будь-які фармацевтичні середовища. - для рідких форм для перорального застосування - таких як, наприклад, суспензії, еліксири, розчини найбільш прийнятними формоутворюючими і додатковими речовинами є вода, глюкоза, олії, спирти, консерванти, ароматизуючі та фарбуючі речовини і тому подібне; для твердих форм для перорального застосування - таких як, наприклад, порошки, капсули, таблетки - найбільш прийнятними формоутворюючими і додатковими речовинами є крохмалі, цукри, розчинники, гранулюючі агенти, зв'язуючі та розділяючі агенти, ліубриканти і тому подібне. Зважаючи на зручність застосування, капсули та таблетки є найбільш привабливою пероральною лозовою формою, в якій, як правило, використовують, таблетки, що, при необхідності, можуть бути покриті за стандартними методиками цукровою оболонкою або оболонкою, яка розсмоктується у кишечнику. При виготовленні супозиторіїв як формоутворюючу речовину використовують масло какао. Носіями для парентеральних форм є звичайно стерильна вода та інші речовини, які використовують, наприклад, для додаткового розчинення або збереження. Ін'єкційні суспензії виготовляють з використанням рідких носіїв, суспензуючих агентів і тому подібне. Зараз топірамат може бути застосований в формах для перорального призначення у вигляді круглих таблеток, які містять 25, 100 і 200мг активної речовини. Таблетки містять наступні неактивні компоненти: мікрокристалічну целюлозу, водну лактозу, желатинізований крохмаль, натрієвий гліколят крохмалю, стеарат магнію, очищену воду, карнаубовий віск, метилцелюлози гідрооксипропіл, двоокис титану, поліетиленгліколь, синтетичний окис заліза та полісорбат 80.

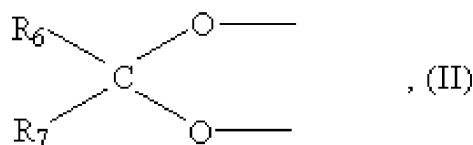
Фармацевтична композиція, яка представлена тут, містить в одній дозовій одиниці, тобто таблетці, капсулі, порошку для ін'єкцій, чайній ложці, супозиторію і т.п., від 50 до 200мг активної речовини.

Формула винаходу

1. Спосіб лікування бічного аміотрофічного склерозу, при якому ссавцю, що страждає на це захворювання, призначають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I)



де X - CH₂ або кисень, радикал R₁ - атом водню або алкіл, R₂, R₃, R₄ та R₅ - незалежно один від одного означають атом водню або низькомолекулярний алкіл, якщо X означає CH₂, то R₄ та R₅ можуть бути алкеновими групами, які приймають участь у формуванні бензольного кільця, а якщо X означає кисень, то R₂ та R₃ і/або R₄ та R₅ разом можуть бути метилендіоксидною групою, яка має формулу (II)



де радикали R₆ та R₇ - однакові або різні і означають або атом водню і низькомолекулярний алкіл, або обидва радикали означають алкільні групи, які залучені до формування циклопентильного або циклогексильного кілець.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сполукою формули (I) є топірамат.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає

від 100 до 800 мг.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає від 25 до 200 мг.

5
Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 5, 15.05.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 4 6 1 1 2 C 2

U A 4 6 1 1 2 C 2