



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003128982/14, 21.02.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.02.2002(30) Конвенционный приоритет:
27.02.2001 (пп.1-6) US 60/271,682

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2005

(45) Опубликовано: 10.06.2007 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: МАНЕЕЛОВ Л.С. Начальные проявления
недостаточности кровоснабжения мозга
(лечение, профилактика, трудоспособность).
«Лечащий врач», 2000, №5-6. Найдено из
Интернет: <URL: <http://hghltd.yandex.com/>. RU
2136670 C1, 10.09.1999. US 6103759,
15.08.2000. US 3278380, 09.08.1966. АЛЬТШУЛЕР
В.Б. и др. Стандарты (модели протоколов)
диагностики и лечения (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.09.2003(86) Заявка РСТ:
US 02/05541 (21.02.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/067925 (06.09.2002)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

ПЛАТА-САЛАМАН Карлос Р. (US),
ЗАО Бою (US),
ТУАЙМЭН Рой Э. (US)

(73) Патентообладатель(и):

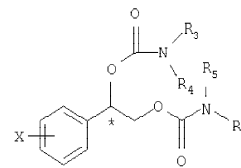
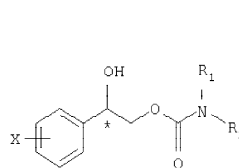
ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛ, ИНК. (US)

RU 2 300 373 C2

(54) КАРБАМАТЫ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к психофармакологии, и касается применения соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), их энантиомеров или смеси энантиомеров:



Формула (I)

Формула (II)

где фенил в положении X замещен атомами галогенов, выбранными из группы, состоящей из

фтора, хлора, брома или йода, в количестве от одного до пяти, и R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, где C₁-C₄алкил необязательно замещен фенилом, где фенил необязательно содержит заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, amino, нитро

и циано, для производства фармацевтической композиции для защиты нервных клеток от церебральной ишемии и некроза. Фармацевтическая композиция предназначена для использования при широком спектре нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся явлениями церебральной ишемии и некроза 2 н. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл.

(56) (продолжение):

нарколологических больных. Приказ №140 МЗ РФ от 28.04.1998 Найдено из Интернет: <URL: http://medi.net.ru/pract/standart/s01_a.shtml. CHEN D.M. Effects of sodium diethyldithiocarbamate on ischemia-reperfusion-induced brain injury in Mongolian gerbil. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1994 Sep; 15(5): 469-72.

RU 2 3 0 0 3 7 3 C 2

RU 2 3 0 0 3 7 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/27 (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003128982/14, 21.02.2002**(24) Effective date for property rights: **21.02.2002**(30) Priority:
27.02.2001 (cl.1-6) US 60/271,682(43) Application published: **10.03.2005**(45) Date of publication: **10.06.2007 Bull. 16**(85) Commencement of national phase: **29.09.2003**(86) PCT application:
US 02/05541 (21.02.2002)(87) PCT publication:
WO 02/067925 (06.09.2002)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**PLATA-SALAMAN Karlos R. (US),
ZAO Boju (US),
TUAJMEhN Roj Eh. (US)**

(73) Proprietor(s):

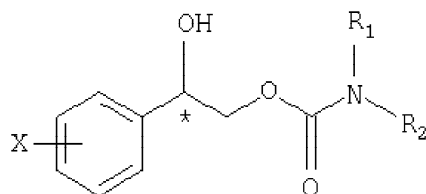
ORTO-MAKNEJL FARMAS'JuTIKAL, INK. (US)

(54) **CARBAMATES FOR PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS**

(57) Abstract:

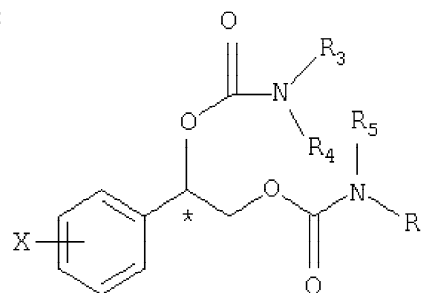
FIELD: organic chemistry, medicine, psychopharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to using compound chosen from group consisting of the formula (I): and the



(I)

formula (II):



(II)

wherein phenyl at position X is substituted with halogen atoms chosen from group consisting of fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms and taken in the amount from one to five; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are chosen independently from group consisting of hydrogen atom and (C₁-C₄)-alkyl wherein (C₁-C₄)-alkyl is substituted optionally with phenyl wherein phenyl comprises optionally substitutes chosen independently from group consisting of halogen atom, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy-, amino-, nitro- and cyano-group. Proposed compounds are used in manufacturing a

pharmaceutical composition for protection of nervous cells from cerebral ischemia and necrosis. Pharmaceutical composition is designated for using in broad spectrum of neurodegenerative diseases accompanying symptoms

of ischemia and necrosis.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition.
6 cl, 2 tbl, 2 ex

RU 2 3 0 0 3 7 3 C 2

RU 2 3 0 0 3 7 3 C 2

Перекрестная ссылка на связанные заявки.

Данная заявка притязает на приоритет предварительной заявки Serial Number 60/271682, поданной 27 февраля 2001 года, которая включена посредством ссылки.

Область изобретения

- 5 Данное изобретение относится к способу применения карбаматы для предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений. Более конкретно данное изобретение относится к способу применения галогенированных 2-фенил-1,2-этандиолмонокарбаматов или дикарбаматов для предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений.

Предпосылки изобретения

- 10 Острые и хронические нейродегенеративные нарушения связаны с гибелью нервных клеток или нарушением их функций (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
15 development and degeneration, Mol. Neurobiol., 1999, Jun, 19(3), 205-28; Rubin LL, Neuronal cell death: an updated view, Prog. Brain. Res., 1998, 117, 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-
20 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
25 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, Pedersen 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;
30 Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C, Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the 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, Trojanowski JQ, The Dorothy Russell Memorial Lecture; The molecular and
35 cellular sequelae of experimental traumatic brain injury: pathogenetic mechanisms, Neuropathol. Appl. Neurobiol., 1998, Aug, 24(4), 251-67). Для лечения и острых и хронических нейродегенеративных нарушений необходимо предотвращение гибели нервных клеток.

- Острые нейродегенеративные нарушения представляют собой нарушения, связанные с
40 внезапным повреждением, включая в качестве неограничивающих примеров острую травму, гипоксию-ишемию или их комбинацию, приводящие к гибели нервных клеток или нарушению их функций. Острая травма включает в качестве неограничивающих примеров травму головного мозга, очаговую травму головного мозга, диффузное повреждение мозга, травму спинного мозга, внутричерепные или внутримозговые повреждения (включая в
45 качестве неограничивающих примеров повреждения в виде контузии, пенетрации, сдвига, компрессии или разрыва) или синдром встряхивания младенца. Гипоксия-ишемия включает в качестве неограничивающих примеров цереброваскулярную недостаточность, церебральную ишемию или церебральный инфаркт (включая церебральные ишемии или инфаркты, происходящие от эмболической окклюзии и тромботической окклюзии), реперфузию,
50 следующую за острой ишемией, перинатальное гипоксически-ишемическое повреждение, остановку сердца или внутричерепное кровоизлияние любого типа (включая в качестве неограничивающих примеров эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияния).

Хронические нейродегенеративные нарушения представляют собой нарушения, связанные с постепенной гибелью нервных клеток или нарушением их функций в течение периода времени, включающие в качестве неограничивающих примеров болезнь

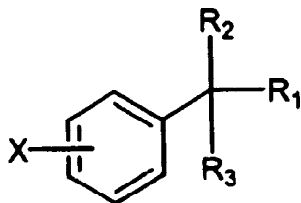
Альцгеймера, болезнь Пика, болезнь диффузного тела Леви, прогрессирующий
 5 супрануклеарный паралич (синдром Стила-Ричардсона), мультисистемную дегенерацию (синдром Шай-Драгера), хронические эпилептические состояния, связанные с нейродегенерацией, болезни моторных нейронов (боковой амиотрофический склероз), рассеянный склероз, дегенеративные атаксии, кортико-базальную дегенерацию, комплекс
 10 Гуама (комплекс амиотрофический боковой склероз - паркинсонизм - деменция), подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, синуклеопатии (включая множественную системную атрофию), первичную прогрессирующую афазия, стриатонигральную дегенерацию, болезнь Мачадо-Жозефа или спиноцеребеллярную атаксию типа 3 и оливопонтocereбеллярные дегенерации, бульбарный или
 15 псевдобульбарный параличи, спинальную и спинобульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), первичный боковой склероз, семейную спастическую параплегию, болезнь Верднига-Хоффмана, болезнь Кугельберга-Веландера, болезнь Тая-Сакса, болезнь Сандхофа, семейная спастическая болезнь, болезнь Вольфарта-Кугельберга-Веландера, спастический парепарез, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, семейную дизавтономию (синдром Райли-Дея) или прионные
 20 заболевания (включая в качестве неограничивающих примеров болезнь Крейцфельда-Якоба, болезнь Гершманна-Штройсслера-Шейнкера, болезнь Куру или фатальная семейная бессонница).

Другие острые или хронические нейродегенеративные нарушения, связанные с потерей памяти, включают в качестве неограничивающих примеров нейродегенеративные
 25 нарушения, связанные с возрастной деменцией, сосудистой деменцией, диффузным заболеванием белого вещества (болезнь Бинсвангера), деменцию эндокринного или метаболического происхождения, деменцию после травмы головы и диффузные повреждения мозга, "деменцию боксеров" или деменцию при повреждении лобной доли.

Другие острые или хронические нейродегенеративные нарушения, связанные с
 30 нейрональным поражением, включают в качестве неограничивающих примеров нейродегенеративные нарушения, связанные с химическим, токсическим, инфекционным или радиационным поражением нервной системы, повреждением в течение эмбрионального развития, недоношенность к моменту рождения, аноксическая ишемия, повреждения гепатогенного, гликемического, уремического, электролитического и
 35 эндокринного происхождения, повреждения психиатрического происхождения (включая в качестве неограничивающих примеров психопатологию, депрессию или беспокойство), повреждения из-за периферических заболеваний и плексопатий (включая паралич сплетения) или повреждения из-за нейропатии (включая нейропатии, отобранные из мультифокальных, сенсорных, моторных, сенсорно-моторных, вегетативных, сенсорно-
 40 вегетативных или демиелинизирующих нейропатий (включая в качестве неограничивающих примеров синдром Гийена-Барре или хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию) или такие нейропатии, происходящие из-за инфекций, воспалений, иммунных нарушений, злоупотреблений лекарственными средствами, фармакологических воздействий, токсинов, травмы (включающих в качестве
 45 неограничивающих примеров компрессию, раздавливание, рваные или сегментированные травмы), метаболические нарушения (включающих в качестве неограничивающих примеров эндокринные или паранеопластические), болезнь Шарко-Мари-Тута (включающую в качестве неограничивающих примеров типы 1a, 1b, 2, 4a или 1-X связанный), атаксию Фридрейха, метакроматическую лейкодистрофию, болезнь Рефзама,
 50 аденомиелонейропатию, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Дежерина-Сотта (включающую в качестве неограничивающих примеров типы A и B), синдром Ламберта-Итона или нарушения черепных нервов.

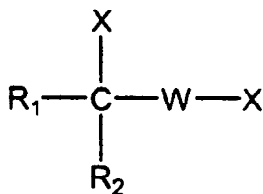
В патенте США № 3265728, Bossinger et al (включенному в описании в качестве ссылки)

описаны как пригодные для лечения центральной нервной системы, обладающие транквилизирующими, седативными свойствами и свойствами расслаблять мышцы, замещенные соединения фенилалкилкарбамата формулы:

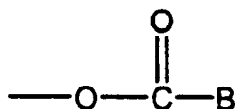


где R_1 представляет собой или карбамат или алкилкарбамат, содержащий от 1 до 3 углеродных атомов в алкильной группе; R_2 представляет собой или водород, гидроксид, алкил или гидроксиалкил, содержащий от 1 до 2 атомов углерода, R_3 представляет собой или водород или алкил, содержащий от 1 до 2 атомов углерода и X может представлять собой галоген, метил, метокси, фенил, нитро или amino.

В патенте США № 3313692 Bossinger et al (включенному в описание посредством ссылки) описан способ, индуцирующий успокоение и мышечную релаксацию при помощи карбаматов посредством введения соединения формулы:

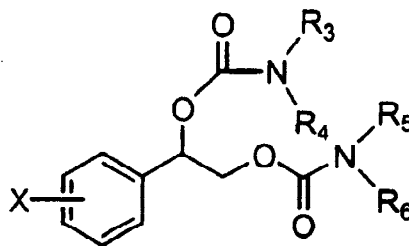
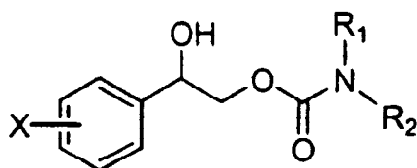


в которой W представляет собой алифатический радикал, содержащий менее чем 4 атома углерода, где R_1 представляет собой ароматический радикал, R_2 представляет собой водород или алкильный радикал, содержащий менее чем 4 атома углерода, и X представляет собой водород или гидроксил или алкоксил или алкильные радикалы, содержащие менее чем 4 атома углерода или радикал:



в котором V представляет собой радикал органического амина группы, состоящей из гетероциклических, уреидо и гидразиновых радикалов и радикала $-\text{N}(\text{R}_3)_2$, где R_3 представляет собой водород или алкильный радикал, содержащий менее чем 4 атома углерода.

В патенте США № 6103759, Choi et al (включенному в описание посредством ссылки) описаны как эффективные для лечения и предотвращения нарушений центральной нервной системы, включая судороги, эпилепсию, удар или мышечный спазм, и как пригодные для лечения заболеваний центральной нервной системы, в частности как противосудорожные, противоэпилептические, нейропротективные средства и мышечные релаксанты центрального действия оптически чистые формы галогензамещенных 2-фенил-1,2-этандиолмонокарбаматов и -дикарбаматов формул:

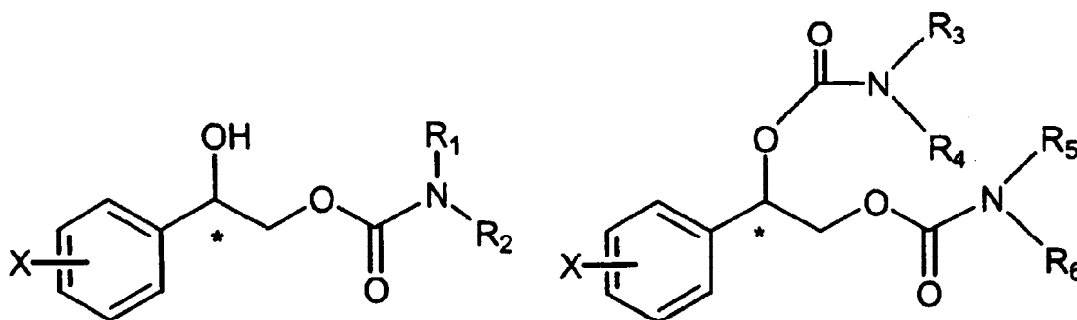


где преобладает один энантиомер и где фенильное кольцо в положении X замещено атомами галогенов, выбранными из атомов фтора, хлора, брома или йода, в количестве от одного до пяти, и каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ выбран из водорода и неразветвленных или разветвленных алкильных групп, содержащих от одного до четырех атомов углерода, необязательно замещенных фенильной группой, заместители которой выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкилокси, amino, нитро или циано. Для соединений, представленных формулами выше, описаны чистые энантиомерные формы и энантиомерные смеси, где в смеси преобладает один из энантиомеров; предпочтительно один из энантиомеров преобладает в пределах примерно 90% или выше и, более предпочтительно примерно 98% или выше.

Галогензамещенные соединения 2-фенил-1,2-этандиолкарбамата формулы (I) или формулы (II) не описаны ранее как пригодные для предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений. Недавние предклинические испытания выявили ранее неизвестные фармакологические свойства, которые означают, что соединение формулы (I) или формулы (II) является пригодным для предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений. Следовательно, целью данного изобретения является предоставление способа применения соединения формулы (I) или формулы (II) для предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении описан способ предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II):



Формула (I)

Формула (II)

где фенил в положении X замещен атомами галогенов, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или йода, в количестве от одного до пяти, и

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила, где C₁-C₄ алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно содержит заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, amino, нитро и циано).

Вариант изобретения включает способ предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение, выбранное из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II).

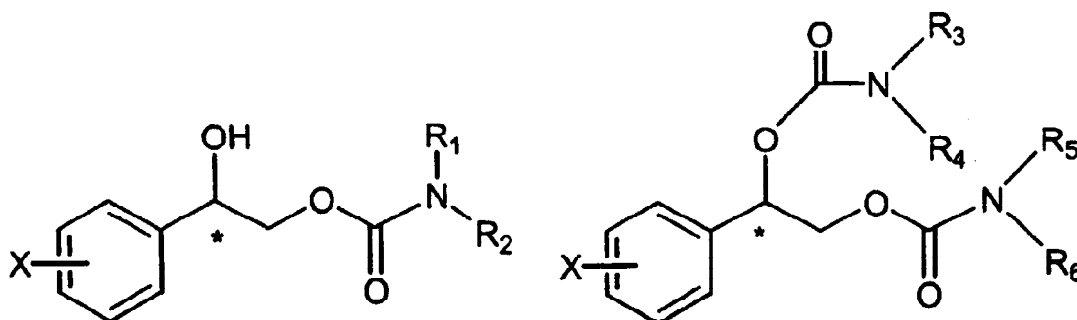
Вариант изобретения включает применение соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II) для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения нейродегенеративных заболеваний у нуждающегося в этом субъекта.

Вариант способа включает применение энантиомера, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), или энантиомерной смеси, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II). Для

энантиомерных смесей, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), предпочтительно один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), преобладает в пределах примерно 90% или выше. Более предпочтительно один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), преобладает в пределах примерно 98% или выше.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описан способ предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II):



Формула (I)

Формула (II)

где фенил в положении X замещен атомами галогенов, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или йода, в количестве от одного до пяти, и

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила, где C_1 - C_4 алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно содержит заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, amino, нитро и циано).

Настоящий способ включает применение соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), где X представляет собой хлор; предпочтительно X замещен в орто-положении фенильного кольца.

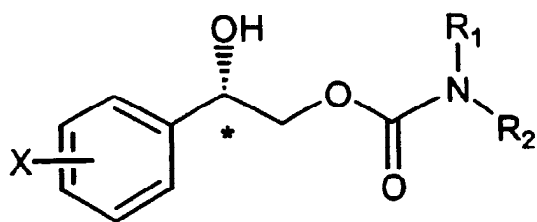
Настоящий способ включает применение соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 предпочтительно выбраны из водорода.

Вариант настоящего способа включает применение энантиомера, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), или энантиомерной смеси, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), где X представляет собой хлор; предпочтительно X замещен в орто-положении фенильного кольца.

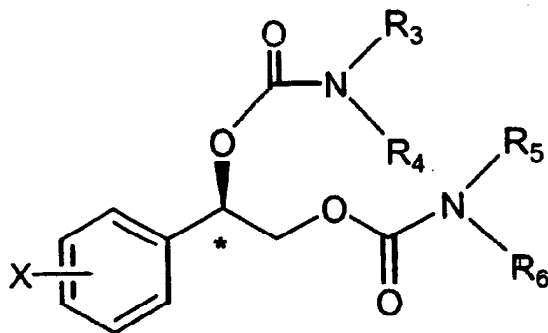
Настоящий способ также включает применение энантиомера, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), или энантиомерной смеси, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 предпочтительно выбраны из водорода.

Для энантиомерных смесей, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), предпочтительно энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), преобладает в пределах примерно 90% или выше. Более предпочтительно один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), преобладает в пределах примерно 98% или выше.

Осуществление настоящего способа включает применение энантиомера, выбранного из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa), или энантиомерной смеси, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa):



Формула (Ia)



Формула (IIa)

где фенил в положении X замещен атомами галогенов, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или йода, в количестве от одного до пяти, и

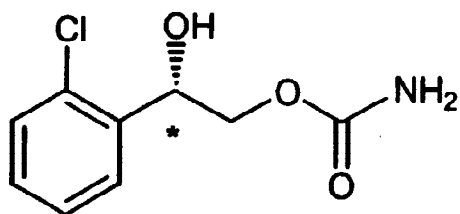
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила, где C_1 - C_4 алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно содержит заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, amino, нитро или циано).

Настоящий способ включает применение энантиомера, выбранного из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa), или энантиомерной смеси, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa), где X представляет собой хлор; предпочтительно X замещен в орто-положении фенильного кольца.

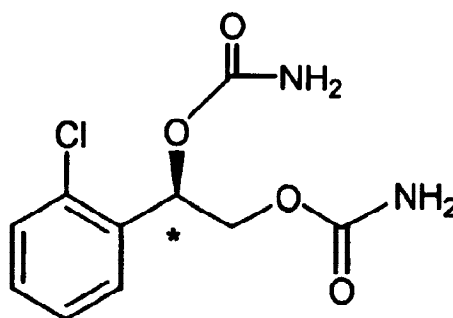
Настоящий способ также включает применение энантиомера, выбранного из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa), или энантиомерной смеси, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa), где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 предпочтительно выбраны из водорода.

Для энантиомерных смесей, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa), предпочтительно энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa), преобладает в пределах примерно 90% или выше. Более предпочтительно один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ia) и формулы (IIa), преобладает в пределах примерно 98% или выше.

Осуществление настоящего способа включает способ предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества энантиомера, выбранного из группы, состоящей из формулы (Ib) и формулы (IIb), или энантиомерной смеси, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ib) и формулы (IIb):



Формула (Ib)



Формула (IIb)

Для энантиомерных смесей, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ib) и формулы (IIb), предпочтительно энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ib) и формулы (IIb), преобладает в пределах примерно

90% или выше. Более предпочтительно один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (Ib) и формулы (IIb), преобладает в пределах примерно 98% или выше.

Могут существовать другие кристаллические формы по настоящему изобретению и, по существу, подразумеваются то, что они относятся к настоящему изобретению.

5 Для специалистов в данной области очевидно, что соединения по изобретению присутствуют в виде рацематов, энантиомеров и их энантиомерных смесей. Энантиомер карбамата выбран из группы, состоящей из формулы (I), формулы (II), формулы (Ia), формулы (IIa), формулы (Ib) и формулы (IIb), содержащих асимметричный хиральный атом углерода в бензильной позиции, представляющий собой алифатический атом углерода, расположенный рядом с фенильным кольцом (отмеченный посредством звездочки в структурной формуле).

Соединения по настоящему изобретению можно получить, как описано в патенте '728, Bossinger (включен посредством ссылки), патенте '692, Bossinger (включен посредством ссылки), и патенте '759, Choi (включен посредством ссылки), на которые ссылались ранее.

15 Подразумевается, что определение любого заместителя или переменного в конкретном положении в молекуле является независимым от его определений в другом положении в данной молекуле. Понятно, что специалист в данной области может выбрать профили заместителей и замен у соединений по настоящему изобретению для получения химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать посредством известных в данной области способов, а также посредством таких способов, приведенных в описании.

Настоящее изобретение относится к способу предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений у нуждающегося в этом субъекта. Нейродегенеративные нарушения включают в качестве неограничивающих примеров острые нейродегенеративные нарушения, хронические нейродегенеративные нарушения, другие острые или хронические нейродегенеративные нарушения, связанные с потерей памяти, или другие острые или хронические нейродегенеративные нарушения, связанные с нейрональным повреждением.

Острые нейродегенеративные нарушения представляют собой нарушения, связанные с внезапным повреждением, включая в качестве неограничивающих примеров острую травму, гипоксию-ишемию или их комбинацию, приводящие к гибели нервных клеток или нарушению их функций. Острая травма включает в качестве неограничивающих примеров травму головного мозга, очаговую травму головного мозга, диффузное повреждение мозга, травму спинного мозга, внутричерепные или внутримозговые повреждения (включая в качестве неограничивающих примеров повреждения в виде контузии, пенетрации, сдвига, компрессии или разрыва) или синдром встряхивания младенца. Гипоксия-ишемия включает в качестве неограничивающих примеров цереброваскулярную недостаточность, церебральную ишемию или церебральный инфаркт (включая церебральные ишемии или инфаркты, происходящие от эмболической окклюзии и тромботической окклюзии), реперфузию, следующую за острой ишемией, перинатальное гипоксически-ишемическое повреждение, остановку сердца или внутричерепное кровоизлияние любого типа (включая в качестве неограничивающих примеров эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияния).

Хронические нейродегенеративные нарушения представляют собой нарушения, связанные с постепенной гибелью нервных клеток или нарушением их функций в течение периода времени, включающие в качестве неограничивающих примеров болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, болезнь диффузного тела Леви, прогрессирующий супрануклеарный паралич (синдром Стила-Ричардсона), мультисистемную дегенерацию (синдром Шай-Драгера), хронические эпилептические состояния, связанные с нейродегенерацией, болезни двигательных нейронов (боковой амиотрофический склероз), рассеянный склероз, дегенеративные атаксии, кортико-базальную дегенерацию, комплекс Гуама (комплекс амиотрофический боковой склероз - паркинсонизм - и деменция), подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, синуклеопатии (включая множественную системную атрофию), первичную

прогрессирующую афазию, стриатонигральную дегенерацию, болезнь Мачадо-Жозефа или спиноцеребеллярную атаксию типа 3 и оливопонтocereбеллярные дегенерации, бульбарный или псевдобульбарный параличи, спинальную и спинобульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), первичный боковой склероз, семейную спастическую

5 паралигию, болезнь Верднига-Хоффмана, болезнь Кугельберга-Веландера, болезнь Тая-Сакса, болезнь Сандхофа, семейная спастическая болезнь, болезнь Вольфарта-Кугельберга-Веландера, спастический паразез, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, семейную дизавтономию (синдром Райли-Дея) или прионные

10 заболевания (включая в качестве неограничивающих примеров болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Гершманна-Штройслера-Шейнкера, болезнь Куру или фатальная семейная бессонница).

Другие острые или хронические нейродегенеративные нарушения, связанные с потерей памяти, включают в качестве неограничивающих примеров нейродегенеративные нарушения, связанные с возрастной деменцией, сосудистой деменцией, диффузным

15 заболеванием белого вещества (болезнь Бинсвангера), деменцию эндокринного или метаболического происхождения, деменцию после травмы головы и диффузные повреждения мозга, "деменцию боксеров" или деменцию при повреждении лобной доли.

Другие острые или хронические нейродегенеративные нарушения, связанные с нейрональным поражением, включают в качестве неограничивающих примеров

20 нейродегенеративные нарушения, связанные с химическим, токсическим, инфекционным или радиационным поражением нервной системы, повреждением в течение эмбрионального развития, недоношенность к моменту рождения, аноксическую ишемию, повреждения гепатогенного, гликемического, уремического, электролитического и эндокринного происхождения, повреждения психиатрического происхождения (включая в

25 качестве неограничивающих примеров психопатологию, депрессию или беспокойство), повреждения из-за периферических заболеваний и плексопатий (включая паралич сплетения) или повреждения из-за нейропатии (включая нейропатии, выбранные из мультифокальных, сенсорных, моторных, сенсорно-моторных, вегетативных, сенсорно-вегетативных или демиелинизирующих нейропатий (включая в качестве неограничивающих

30 примеров синдром Гийена-Барре или хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию) или такие нейропатии, происходящие из-за инфекций, воспалений, иммунных нарушений, злоупотреблений лекарственными средствами, фармакологических воздействий, токсинов, травмы (включающих в качестве неограничивающих примеров компрессию, раздавливание, рваные или сегментированные

35 травмы), метаболические нарушения (включающих в качестве неограничивающих примеров эндокринные или паранеопластические), болезнь Шарко-Мари-Тута (включающую в качестве неограничивающих примеров типы 1a, 1b, 2, 4a или 1-X связанный), атаксию Фридрейха, метакроматическую лейкодистрофию, болезнь Рефзама, аденомиелонейропатию, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Дежерина-Сотта

40 (включающую в качестве неограничивающих примеров типы A и B), синдром Ламберта-Итона или нарушения черепных нервов).

Пример способа по настоящему изобретению включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II) в фармацевтической композиции, содержащей

45 фармацевтически приемлемый носитель и соединение, выбранное из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II). Способ по настоящему изобретению также включает применение соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II) для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений.

50 Другой пример способа по настоящему изобретению включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II) или его фармацевтической композиции в комбинации с одним или несколькими средствами, пригодными для предотвращения или лечения

нейродегенеративных нарушений.

Соединение, выбранное из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), или его фармацевтическую композицию можно вводить посредством любого традиционного пути введения, включая в качестве неограничивающих примеров оральный, легочный, интраперитонеальный (ip), внутривенный (iv), внутримышечный (im), подкожный (sc), трансдермальный, буккальный, назальный, сублингвальный, окулярный, ректальный и вагинальный. В дополнение введение непосредственно в нервную систему может включать в качестве неограничивающих примеров интрацеребральный, интравентрикулярный, интрацеребровентрикулярный, интратекальный, интрацистернальный, интраспинальный или периспинальный пути введения посредством доставки с помощью интракраниальных или интравентрикулярных игл или катетеров с помпами или без. Специалистам в данной области понятно, что для применения в данном изобретении подходят любая доза или частота введения, которые обеспечат описанный терапевтический эффект.

Терапевтически эффективным количеством соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений формулы (I) и формулы (II) или его фармацевтической композиции, может являться примерно от 0,01 мг/кг/дозу до примерно 100 мг/кг/дозу. Предпочтительно терапевтически эффективным количеством может являться примерно от 0,01 мг/кг/дозу до примерно 25 мг/кг/дозу. Более предпочтительно терапевтически эффективным количеством может являться примерно от 0,01 мг/кг/дозу до примерно 10 мг/кг/дозу. Наиболее предпочтительно терапевтически эффективным количеством может являться примерно от 0,01 мг/кг/дозу до примерно 5 мг/кг/дозу. Следовательно, терапевтически эффективным количеством активного ингредиента, содержащегося в единице дозирования (например, таблетке, капсуле, порошке, препарате для инъекции, суппозитории, чайной ложке и т.п.), например, для субъекта со средним весом 70 кг может являться примерно от 1 мг/сутки до примерно 7000 мг/сутки.

Однако дозировки в зависимости от потребности субъекта (включая факторы, связанные с конкретным субъектом, подлежащим лечению, включая возраст субъекта, вес и диету, концентрацию препарата, прогресс состояния заболевания и способ и время введения) и применения конкретного соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтической композиции.

Специалист в данной области может легко определить оптимальные дозировки для введения, что приведет к необходимости корректировать дозу для соответствующего терапевтического уровня. Можно применять или ежедневное введение или постпериодическое дозирование. Предпочтительно соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтическую композицию для предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений вводят орально или парентерально.

В соответствии со способом по настоящему изобретению, описанное соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтическую композицию можно вводить отдельно, в различное время в течение курса лечения или одновременно в разделенных комбинированных формах или единых комбинированных формах. Преимущественно соединение формулы (I) и формулы (II) или его фармацевтическую композицию можно вводить одной суточной дозой или полную суточную дозу можно ввести посредством непрерывной доставки или в отдельных дозах два, три или четыре раза в сутки. Следовательно, настоящее изобретение необходимо понимать как объединение всех таких способов и режимов непрерывного, одновременного или чередующегося введения, а термин "введение" необходимо интерпретировать соответственно.

Термин "субъект" относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, более предпочтительно к человеку, являющемуся объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает искомый исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом биологический или медицинский ответ в тканевой системе, у животного или человека, который включает ослабление

симптомов заболевания или нарушения, подлежащего лечению.

Термин "композиция" предназначен для описания продуктов, содержащих конкретные ингредиенты в конкретных количествах, а также к любому продукту, прямо или косвенно являющемуся результатом комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах.

Для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению соединение формулы (I) или формулы (II) в качестве активного ингредиента смешивают с фармацевтическим носителем, который может принимать обширное множество форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения (например, орального или парентерального), согласно традиционным способам получения фармацевтических препаратов. Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

Способы составления фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al и Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.

Предпочтительно фармацевтическая композиция находится в форме единицы дозирования, такой как таблетка, пилюля, капсула, каплетта, желатиновая капсула, лепешка, гранула, порошок, стерильный раствор или суспензия для парентерального введения, дозированный аэрозоль или жидкий спрей, капля, ампула, устройство для аутоинъекции или суппозиторий для орального, интраназального, сублингвального, интраокулярного, трансдермального, парентерального, ректального, вагинального способов, ингаляции или вдывания. Альтернативно композицию можно представить в форме, подходящей для еженедельного или ежемесячного введения, или можно адаптировать для предоставления препарата для внутримышечной инъекции.

Подходящие носители и добавки для приготовления фармацевтической композиции с твердой формой дозирования для орального введения, такой как таблетка, пилюля, капсула, каплетта, желатиновая капсула, лепешка, гранула или порошок (включая для каждой формы композиции с непосредственным высвобождением, отсроченным высвобождением и замедленным высвобождением) включают в качестве неограничивающих примеров разбавители, гранулирующие средства, смазывающие агенты, связующие средства, средства для скольжения, дезинтегрирующие средства и т.п. При желании, таблетки можно покрыть сахарной, желатиновой, пленочной или кишечной оболочками посредством стандартных способов.

Для получения твердых форм дозирования основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем (например, традиционные таблеттирующие ингредиенты, такие как разбавители, связывающие средства, адгезивные средства, дезинтегрирующие средства, смазывающие средства, препятствующие связыванию средства и средства для скольжения). Для твердых жевательных форм можно добавить подсластители и вкусовые вещества для улучшения вкуса оральной формы дозирования. Дополнительно для простоты идентификации или в эстетических целях к твердой форме дозирования можно добавить или нанести на нее красители или покрытия. Данные носители составляют с фармацевтически активным средством для получения точной соответствующей дозы фармацевтически активного средства с терапевтическим профилем высвобождения.

Для получения фармацевтической композиции с жидкой формой дозирования для орального, местного и парентерального введения можно применять любой из обычных фармацевтических сред или наполнителей. Таким образом, подходящие носители и добавки для жидких форм единиц дозирования, таких как суспензии (например, коллоиды, эмульсии или дисперсии) и растворы, включают в качестве неограничивающих примеров,

можно применять фармацевтически приемлемые смачивающие средства, диспергирующие средства, флокулирующие средства, загустители, средства контроля pH (например, буферы), осмотические средства, красители, вкусовые вещества, ароматизаторы, консерванты (например, для контроля роста микробов и т.п.) и жидкие носители. Для

каждой жидкой формы дозирования будут необходимы не все указанные выше компоненты. Жидкие формы, в которые можно включать новые композиции по настоящему изобретению для орального введения или введения посредством инъекции, включают в качестве неограничивающих примеров водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители.

Примеры биологических экспериментов

Активности соединения формулы (I) и формулы (II) при использовании для предотвращения или лечения нейродегенеративных нарушений оценивают в следующем экспериментальном примере, который предназначен служить способом иллюстрации, но не ограничения данного изобретения.

Пример 1

Модель с изъятием сыворотки на культуре клеток PC12

Изъятие сыворотки является цитотоксическим изменением среды, приводящим к гибели клеток в культивируемых клеточных линиях, так же как и первичных клеток из различных тканевых источников, включая нервные клетки. В частности, клетки феохромоцитомы (PC) 12 широко применяют в качестве модели нервных клеток для широкого ряда нейродегенеративных нарушений или нарушений, связанных с гибелью клеток (Muriel, et al, Mitochondrial free calcium levels (Rhod-2 fluorescence) and ultrastructural alterations in neuronally differentiated PC12 cells during ceramide-dependent cell death, J. Comp. Neurol., 2000, 426(2), 297-315; Dermitzaki, et al, Opioids transiently prevent activation of apoptotic mechanisms following short periods of serum withdrawal, J. Neurochem., 2000, 74(3), 960-969; Carlile, et al, 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).

Клетки PC12 культивировали в стерильной среде (RPMI 1640), дополненной 10% лошадиной сывороткой, инактивированной нагреванием, и 5% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS). Культуральная среда содержала также 1 X пенициллин-стрептомицин-неомициновый антибиотик (50 мкг, 50 мкг, 100 мкг соответственно). Среду меняли через день, а клетки пересеивали в логарифмической фазе почти при достижении монослоя.

Контрольные клетки культивировали в обычной среде без обработки. Энантиомер формулы (Ib) или формулы (IIb) (10 мкМ) хорошо смешивали со средой и добавляли к клеткам. Для анализа длительностью 2 суток энантиомер формулы (Ib) или формулы (IIb) (10 мкМ) добавляли к клеткам только однократно во время изъятия сыворотки. Для анализа длительностью 7 суток энантиомер формулы (Ib) или формулы (IIb) (10 мкМ) добавляли к клеткам во время изъятия сыворотки и впоследствии каждые 48 час, когда среду для клеток заменяли на новую свежую среду без сыворотки. В группе с изъятием сыворотки клетки культивировали в среде без сыворотки, без добавления энантиомера формулы (Ib) или формулы (IIb). Выживаемость клеток определяли анализом с использованием внутренней соли 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразола (MTS-анализ) на 2 или 7 сутки после изъятия сыворотки.

В конце эксперимента клетки промывали свежей средой и инкубировали с раствором MTS в увлажненном инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ 1,5 часа. По истечении периода инкубации клетки немедленно анализировали с использованием программы Softmax (Molecular Devices). MTS-анализ представляет собой калориметрический метод для определения числа жизнеспособных клеток при данной экспериментальной установке. Анализ основан на превращении клетками соли тетразола, MTS, в формазан, который растворим в культуральной среде для клеток и измеряется напрямую при 490 нм в 96-

луночных планшетах для анализа. Поглощение прямо пропорционально числу жизнеспособных клеток в культуре. Произвольную оптическую плотность, измеряемую в контрольных клетках, выражали как 100% уровень выживаемости.

В таблице 1 приведены данные, демонстрирующие эффект энантиомера формулы (Ib) и формулы (IIb) на уровень выживаемости клеток на модели с изъятием сыворотки на культуре клеток PC12 (значение $^1p=0,01$; значение $^2p<0,01$).

ТАБЛИЦА 1% выживаемости клеток		
	2 суток % выживаемости	7 суток % выживаемости
контроль	100	100
без сыворотки	49,6 $\pm$ 2,6	23,8 $\pm$ 2,6
формула (Ib)	69,4 $\pm$ 1,7 ¹	79,9 $\pm$ 14,0 ²
формула (IIb)	66,4 $\pm$ 5,4 ¹	85,2 $\pm$ 0,6 ²

Пример 2

Модель транзиторной церебральной ишемии у крыс

Энантиомер формулы (Ib) исследовали на модели транзиторной церебральной ишемии при окклюзии средней мозговой артерии у крыс (MCAO) (как описано у Nagasawa H. and Kogure K., Stroke, 1989, 20, 1037; and, Zea Longa E., Weinstein P. R., Carlson S. and Cummins R., Stroke, 1989, 20, 84), используя самцов крыс Wistar 10 и 100 мг/кг (внутривенно). В качестве положительного контроля (3 мг/кг, интраперитонеально) применяли МК 801 (Дизоцилпина малеат; регистрационный номер CAS 77086-22-7, коммерчески доступная композиция).

Крыс (n=12) случайным образом распределяли в одну из четырех экспериментальных групп и анестезировали. В ходе данной процедуры блокировали ток крови из внутренней каротидной артерии, передней церебральной артерии и задней церебральной артерии в среднюю церебральную артерию. Через час после блокады животных обрабатывали в течение часа носителем (вводимым внутривенно в течение часа), контрольным средством (введенным как разовая интраперитонеальная доза в начале одночасового периода) и двумя дозами энантиомера формулы (Ib) (вводимыми внутривенно в течение одночасового периода). Через два часа после блокады проводили реперфузию.

Животных умерщвляли и получали корональные срезы толщиной 20 мкм из мозга каждого. По одному из каждых сорока срезов (т.е. каждые 800 нм) от передней до затылочной коры головного мозга использовали для определения количества поражений мозга. Предметные стекла получали с использованием срезов, окрашенных (согласно процедуре Nissl) крезиловым фиолетовым и исследовали с применением светового микроскопа.

Региональные ишемические поверхностные области на корональных срезах индивидуальных крыс определяли по присутствию клеток с морфологическими изменениями. Измеряли области нейронального повреждения или инфаркта и затем суммировали. Для каждого животного вычисляли объем коры и полосатого тела (общая площадь ишемической поверхности $\times$ 0,8 мм (толщина)).

Анализ модели MCAO

Для каждого животного из случайным образом распределенных по четырем экспериментальным группам сравнивали средние объемы ($\pm$ S.E.M.) с использованием однофакторного ANOVA (однофакторный ANOVA представляет собой статистический метод, который сравнивает 3 или более несогласованных групп) с последующим t-тестом Dunnett's (оба метода включены в программное обеспечение Statview 512+, BarinPower, Calabasas, Calif., USA).

Как показано в таблице 2, результаты считали статистически достоверными, когда значение p составляло $<0,05$ по сравнению с группой с введенным носителем ($^1p<0,01$; $^2p<0,05$).

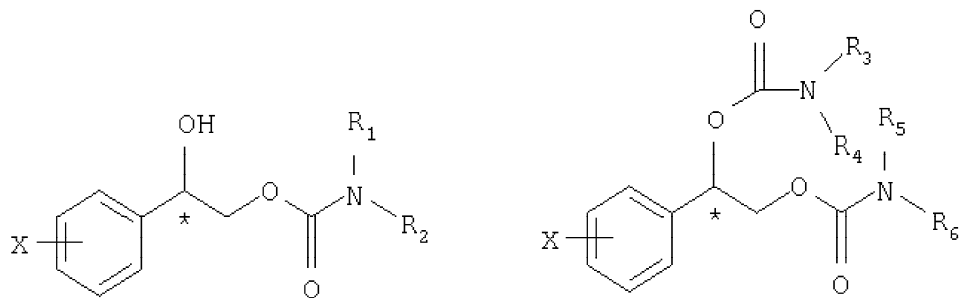
Таблица 2
Средний объем инфаркта $\pm$ S.E.M.(мм³)

Воздействие	N	Кора	полосатое тело	суммарный объем
Носитель, 10 мл/кг	12	275,5±27,1	79,4±3,6	354,9±29,9
МК 801, 3 мг/кг	12	95,8±24,5 ¹	56,1±5,3 ²	151,9±28,7 ¹
Формула (Ib), 10 мг/кг	12	201,0±23,9	75,9±2,6	276,9±25,4
Формула (Ib), 100 мг/кг	12	98,8±29,5 ¹	63,0±5,9 ²	161,9±34,3 ¹

В то время как в описании изобретения изложены принципы настоящего изобретения, с примерами, предоставленными с иллюстративными целями, понятно, что на практике изобретение включает все обычные вариации, адаптации и/или модификации по мере их возникновения в объеме следующей формулы изобретения и ее эквивалентов.

Формула изобретения

1. Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II)



Формула (I)

Формула (II)

где фенил в положении X замещен атомами галогенов, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или йода, в количестве от одного до пяти, и

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, где C₁-C₄алкил необязательно замещен фенилом, где фенил необязательно содержит заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, amino, нитро и циано,

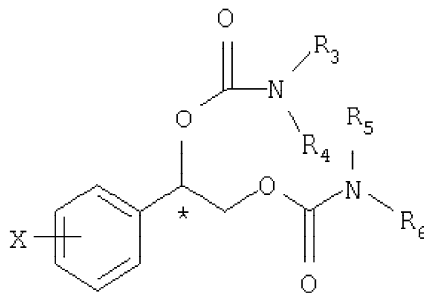
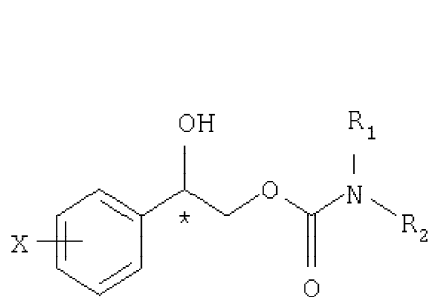
для производства фармацевтической композиции для защиты нервных клеток от церебральной ишемии и некроза.

2. Применение по п.1, где X представляет собой хлор.

3. Применение по п.1, где X представляет собой заместитель в ортоположении фенильного кольца.

4. Применение по п.1, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ выбраны из водорода.

5. Применение энантиомера, выбранного из группы, состоящей из энантиомеров формулы (I) и формулы (II) или энантиомерной смеси, где преобладает один энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II)



Формула (I)

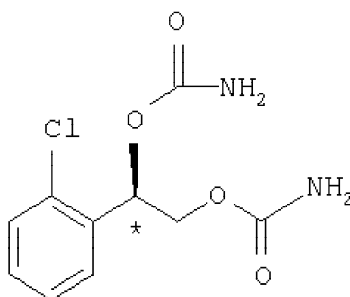
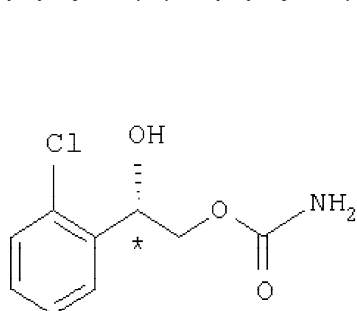
Формула (II)

где фенил в положении X замещен атомами галогенов, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или йода, в количестве от одного до пяти, и

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила, где C_1 - C_4 алкил необязательно замещен фенилом, где фенил необязательно содержит заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из

галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, amino, нитро и циано, для производства фармацевтической композиции для защиты нервных клеток от церебральной ишемии и некроза.

6. Применение по п.5, где энантиомер, выбранный из группы, состоящей из формулы (I) и формулы (II), представляет собой энантиомер выбранный из группы, состоящей из формулы (Ib) и формулы (IIb)



Формула (Ib)

Формула (IIb)