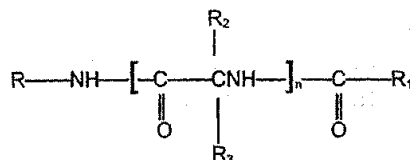


### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на применение класса пептидных соединений для профилактики, облегчения и лечения головной боли и болезненных состояний, связанных с и/или вызванных распространяющейся кортикальной депрессией (CSD), где головная боль выбрана из головной боли, вызванной сокращением мышц (натяжением), токсической головной боли, кластерной головной боли, тянущей или воспалительной головной боли.

### Сведения о предшествующем уровне техники

Известно, что определенные пептиды проявляют активность в центральной нервной системе (ЦНС) и полезны при лечении эпилепсии и других расстройств ЦНС. Эти пептиды, описанные в патенте США № 5378729, имеют формулу (Ia)



(Ia)

где R представляет собой водород, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, арил, арил низший алкил, гетероцикл, гетероцикл низший алкил, низший алкилгетероцикл, низший циклоалкил, низший циклоалкил низший алкил, и

R является не замещенным или замещенным по меньшей мере одной электроноакцепторной или электронодонорной группой;

R<sub>1</sub> представляет собой водород или низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, арил низший алкил, арил, гетероцикл низший алкил, гетероцикл, низший циклоалкил, низший циклоалкил низший алкил, каждый из которых не замещен или замещен электронодонорной или электроноакцепторной группой;

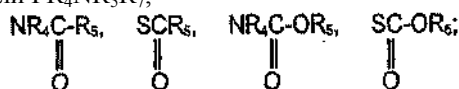
R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляет собой независимо водород, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, арил низший алкил, арил, гетероцикл, гетероцикл низший алкил, низший алкил гетероцикл, низший циклоалкил, низший циклоалкил низший алкил или Z-Y,

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> могут быть не замещенными или замещенными по меньшей мере одной электронодонорной или электроноакцепторной группой;

Z представляет собой O, S, S(O)<sub>a</sub>, NR<sub>4</sub>, PR<sub>4</sub> или химическая связь;

Y представляет собой водород, низший алкил, арил, арил низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, галоген, гетероцикл, гетероцикл низший алкил и

Y может быть не замещенным или замещенным электронодонорной или электроноакцепторной группой при условии, что, когда Y является галогеном, Z представляет собой химическую связь или ZY, взятые вместе, представляют собой NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, OPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, SNR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, SPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> или PR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>PR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> или PR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>,



R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляет собой независимо водород, низший алкил, арил, арил низший алкил, низший алкенил или низший алкинил,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> могут быть не замещенными или замещенными электроноакцепторной или электронодонорной группой;

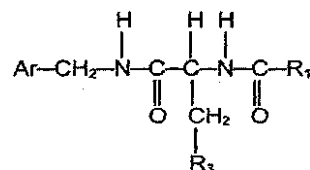
R<sub>7</sub> представляет собой R<sub>6</sub>, или COOR<sub>8</sub>, или COR<sub>8</sub>;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, или низший алкил, или арил низший алкил, и арильная или алкильная группа может быть не замещенной или замещенной электроноакцепторной или электронодонорной группой;

n=1-4 и

a=1-3.

Патент США № 5773475 раскрывает также дополнительные соединения, полезные для лечения нарушений ЦНС. Эти соединения являются N-бензил-2-амино-3-метокси-пропионамидом, имеющим формулу (IIa)



(IIa)

где Ar представляет собой арил, который не замещен или замещен галогеном;

R<sub>3</sub> представляет собой низший алкокси и

R<sub>1</sub> представляет собой метил.

Таким образом, патенты США № 5378729 и 5773475 включены сюда путем отсылки. Однако ни один из этих патентов не описывает применение этих соединений как специфических анальгетиков для лечения хронической головной боли.

WO 02/074297 относится к применению соединения, соответствующего формуле (IIa), где

Ar представляет собой фенил, который может быть замещен по меньшей мере одним галогеном;

R<sub>3</sub> представляет собой низший алкокси, включающий 1-3 атома углерода; и

R<sub>1</sub> представляет собой метил,

для приготовления фармацевтических композиций, полезных для лечения аллодинии, относящейся к периферической нейропатической боли.

Патент WO 02/074784 относится к применению соединения, имеющего формулу (Ia) и/или формулу (IIa) и демонстрирующего антиноцицептивные свойства, для лечения различных типов и симптомов острой и хронической боли, особенно не нейропатической воспалительной боли, например боли при ревматоидном артрите и/или вторичной воспалительной остеоартритной боли.

Лицо, страдающее от головной боли, может испытывать боль в нескольких областях головы, включая сеть нервов, которая простирается вокруг скальпа, и определенных нервов на лице, рте и горле. Мышцы головы и кровеносных сосудов, находящихся вдоль поверхности и в основании мозга, также чувствительны к боли, поскольку они включают чувствительные нервные волокна. Кости скелета и ткани самого мозга не страдают, поскольку у них отсутствуют чувствительные к боли нервные волокна. Окончания этих чувствительных к боли нервов, называемые ноцицепторами, могут стимулироваться при стрессе, мышечном напряжении, расслаблении кровеносных сосудов и под действием других индукторов головной боли. Полагают, что возникновение сосудистой головной боли (такой, например, как мигрени) связано с аномальной функцией кровеносных сосудов мозга или сосудистой системы; в головные боли, вызываемые мышечным сокращением, вовлечено, по-видимому, натяжение или растяжение мышц лица или шеи; в то время как тянущие и воспалительные боли являются симптомами других расстройств, от опухоли мозга до инсульта или синусной инфекции. Некоторые типы головной боли свидетельствуют о более серьезных расстройствах: это внезапная сильная головная боль; головная боль, ассоциированная с конвульсиями; головная боль, сопровождающаяся путаницей в сознании или потерей сознания; головная боль, следующая за ударом головы; головная боль, ассоциированная с болью в глазах или ушах; настойчивая головная боль у персоны, которая ранее не отмечала головных болей; рекуррентная головная боль у детей; головная боль, ассоциированная с лихорадкой; головная боль, которая мешает нормальной жизни.

Головные боли диагностируются как сосудистые, вызванные мышечным сокращением (натяжением), тянущие или воспалительные головные боли.

Наиболее распространенным типом сосудистой головной боли является мигрень. В развитом мире мигрень - это наиболее часто встречающееся неврологическое расстройство. Оно затрагивает примерно 10% популяции и является более распространенным заболеванием, чем диабет, эпилепсия и астма вместе взятые. Мигрень - это более, чем просто головная боль. Она может быть состоянием, подтачивающим здоровье, которое оказывает значительное влияние на качество жизни страдающих от нее людей и их семей. Приступы мигрени могут истощать пациента настолько, что принуждают его прекращать обычную активность на период до трех дней. Даже в свободные от симптомов мигрени промежутки времени страдающий от мигрени человек может жить в страхе от возможности наступления следующего приступа. Головная боль при мигрени часто описывается как интенсивно пульсирующая или бьющая боль в области головы. Она часто сопровождается необыкновенно высокой чувствительностью по отношению к свету и звуку, тошнотой и рвотой. Мигрень встречается у женщин в три раза чаще, чем у мужчин. Некоторые индивидуумы могут предсказывать наступление мигрени, поскольку ее приходу предшествует "аура" - расстройства зрения, которые воспринимаются как мигающий свет, линии в виде зигзага или временная потеря зрения. Пациенты с мигренью склонны к повторяющимся приступам, вызываемым отсутствием пищи или сна, нахождением на свету или гормональными изменениями (только у женщин). Тревога, стресс или расслабление после стресса также могут вызывать приступы мигрени. В течение

многих лет ученые полагали, что мигрень может быть связана с расслаблением или сокращением кровеносных сосудов головы. В настоящее время исследователи полагают, что мигрень может вызываться наследуемыми нарушениями в генах, которые контролируют активности определенных популяций клеток мозга. Существуют два способа лечения боли при мигренях с применением лекарств: предотвращение приступов или избавление от симптомов во время приступа. Многие люди, страдающие мигренью, применяют оба подхода, принимая лекарства, которые первоначально созданы для лечения эпилепсии и депрессии, чтобы предотвратить наступающие приступы, и обеспечивая лечение приступов, когда они случаются, с применением лекарств, называемых триптанами, которые останавливают боль и восстанавливают функцию.

После мигрени наиболее общим типом сосудистой головной боли является токсическая боль, вызываемая лихорадкой. Пневмония, корь, свинка и тонзиллиты - это заболевания, которые могут вызвать сильные токсические сосудистые головные боли.

Токсические головные боли могут быть также следствием присутствия в организме инородного химического агента.

Другие типы сосудистых головных болей включают "кластерные боли", которые возникают как повторяющиеся эпизоды интенсивной боли, и боли, возникающие в результате повышения артериального давления. Кластерные боли, названные по их повторяющемуся появлению в виде кластеров в течение недель или месяцев приблизительно в то же самое время дня или ночи, начинаются с небольшой боли вокруг одного глаза, которая в итоге распространяется на эту сторону лица. Боль быстро усиливается, вынуждая жертву прохаживаться по полу или, например, качаться в кресле. Другие симптомы включают заложенный и текущий нос и полузакрытые веки над красными и слезящимися глазами. Кластерные головные боли длятся от 30 до 45 мин, но облегчение, которое люди чувствуют в конце приступа, обычно смешано с ужасом, поскольку они ожидают повторения приступа. Кластерные боли мистическим образом могут исчезать на протяжении месяцев и лет. У многих людей приступы кластерных болей происходят весной и осенью. В худшем случае хронические кластерные боли могут длиться непрерывно в течение ряда лет. Кластерные приступы могут возникать в любом возрасте, но обычно начинаются в возрасте между 20 и 40 годами. В отличие от мигрени кластерные боли чаще встречаются у мужчин и не распространяются на семьи. Парадоксально, но как никотин, который сокращает артерии, так и алкоголь, который их расслабляет, вызывают кластерные боли. Точная взаимосвязь между этими веществами и кластерными приступами боли неизвестна. Внезапное начало и небольшая длительность кластерных головных болей создают трудности для их лечения, но ученые идентифицировали несколько эффективных лекарств для лечения этих типов боли. Лекарство против мигрени суматриптан может подавлять кластерные боли, если его принимать при первых признаках приступа. Для лечения кластеров иногда применяются инъекции дигидроэрготамина (форма эрготамина тартрата). Могут применяться также кортикостероиды орально или путем внутримышечных инъекций. Приступы можно также предотвратить путем приема антиэпилептических средств, таких как вальпроевая кислота.

Тип головной боли, вызванный мышечным сокращением (натяжением), называется так не только из-за роли, которую играет стресс в индукции боли, но также из-за сокращения мышц шеи, лица и скальпа, вызываемого стрессирующими событиями. Боли, вызванные натяжением мышц, являются сильной, но временной формой головной боли, вызванной мышечными сокращениями. Интенсивность боли изменяется от слабой до сильной и ощущается как давление, приложенное к голове или шее. Головная боль обычно исчезает после того, как проходит стресс. 90% всех головных болей классифицируется как боли, вызванные натяжением/сокращением мышц. В отличие от этого хронические боли такого характера могут длиться в течение недель, месяцев и иногда лет. Такая головная боль часто описывается как боль, вызванная тесно завязанной повязкой вокруг головы, или как ощущение, что голова и шея подвешены. Боль стабильна и обычно ощущается в обеих частях головы. Хронические боли, вызванные сокращением мышц, могут вызывать появление ран на скальпе, даже расчесывание волос может быть болезненным. В прошлом многие ученые полагали, что первичной причиной боли, вызванной сокращением мышц, может быть длительное мышечное натяжение. Однако в настоящее время все большее количество экспертов полагает, что за такие боли отвечают более сложные механизмы.

Время от времени головные боли, вызванные сокращением мышц, будут сопровождаться тошнотой, рвотой и нерезким зрением, но здесь нет предшествующих синдромов, как у мигрени. Головные боли, вызванные мышечным сокращением, не связаны с гормонами или едой, что характерно для мигреней, здесь не наблюдается также стойкая наследственная связь. Исследования показали, что у многих людей хронические головные боли, вызываемые сокращением мышц, возникают при депрессии и тревоге. У этих людей боль возникает рано утром или вечером, когда ожидаются конфликты в офисе или дома. Эмоциональные факторы являются не единственными пусковыми механизмами головных болей, вызванных мышечным сокращением. Определенные физические позы, которые приводят к натягиванию мышц головы и шеи, могут приводить к возникновению боли в голове и шее, например удержание подбородка внизу при чтении, длительное писание при плохом освещении, удержание телефона между плечом и ухом или даже жевание резинки. Острые головные боли, вызванные мышечным натяжением, не ассоциированные с заболеванием, лечатся анальгетиками, такими как аспирин или ацетаминофен. Ино-

гда прописываются сильные анальгетики, такие как пропоксифен и кодеин. Однако продолжительное применение этих лекарственных средств может приводить к зависимости. Людям с хроническими головными болями, вызванными мышечным сокращением, можно помочь за счет приема антидепрессантов или ингибиторов моноаминоксидазы. Смешанные боли, вызванные мышечным сокращением, и мигрени иногда лечатся антиэпилептическими лекарственными средствами или барбитуратами, которые замедляют функционирование нервов в головном и спинном мозге.

Подобно другим типам боли головные боли могут служить тревожными сигналами, свидетельствующими о более серьезных расстройствах. Это, в частности, верно для болей, вызванных натяжением или воспалением. Боли, вызванные натяжением, могут иметь место, если чувствительные к боли части головы натягиваются, напрягаются или передвигаются, например когда мышцы глаза натягиваются с тем, чтобы компенсировать зрительное напряжение. Боли, вызванные воспалением, включают боли, относящиеся к менингиту, а также те, что возникают из-за заболеваний синусов, позвоночника, шеи, ушей и зубов. Головные боли могут вызывать инфекции ушей и зубов, а также глаукому. При оральных и дентальных расстройствах головная боль воспринимается как боль всей головы, включая лицо. Эти боли излечиваются путем решения проблем, лежащих в их основе. Это могут быть хирургические методы, антибиотики или другие лекарственные средства. Характеристики различных типов более тяжелых головных болей, вызванных натяжением или воспалением, варьируют в зависимости от расстройства, которые могут быть, например, опухолью мозга, инсультом, нарушениями спинно-мозговых нервов, невралгией тройничного нерва, травмой головы, артеритом или менингитом.

Распространяющаяся кортикальная депрессия (CSD), описанная Leao еще в 1944 году (Leao A.A.P., (1944), *Spreading depression of activity in the cerebral cortex*. J. Neurophysiol, 7: 359-390), представляет собой временное подавление активности коры, которое начинается локально и распространяется через ткань со скоростью примерно 3 мм/мин. Она ассоциирована с расслаблением пиаальных артериол, что приводит к гиперфузии потока крови через мозг с последующей длительной гипоперфузией в течение нескольких часов. Лежащие в основе механизмы и физиологическая роль этих потоков крови, относящиеся к изменениям, наблюдаемым в CSD, еще не окончательно понятны. Известно, что несколько вазоактивных паренхимальных метаболитов, таких как  $K^+$ ,  $CO_2$ , аденозин, NO и глутамат, освобождаются во время CSD и могут вносить вклад в пиаальную вазодилатацию. Кроме того, нейротрансмиттеры, освобождаемые из периваскулярных нервных фибрилл, окружающих кортикальные пиаальные сосуды, также могут участвовать в CSD-ассоциированном расширении сосудов. Эти нейротрансмиттеры относятся к тройничной (тригеминальной) симпатической и парасимпатической нервным системам. С использованием иммуногистохимических методов было продемонстрировано, что пептид, родственник гену кальцитонина (CGRP), субстанция P и нейрокинин A являются нейротрансмиттерами периваскулярных тройничных нервов, возникающих при ипсилатеральном разделении тройничных (тригеминальных) ганглиальных клеток и продолжающихся в назоциллярном нерве. Тригеминососудистая система представляет собой анатомическую основу для ключевой гипотезы патофизиологии мигрени. Тригеминальные нейротрансмиттеры (подобные CGRP) вносят существенный вклад в расширение сосудов в нескольких физиологических и патофизиологических условиях. При CSD базальное ядро ствола мозга активируется, как было продемонстрировано индукцией c-fos, которая блокируется менингеальной диафферентацией. CSD приводит к тригеминальной активации и предположительно к освобождению нейротрансмиттеров из этой системы.

Существуют серьезные доказательства того, что CSD является иницирующим событием для визуальной ауры мигрени и боли. Bolay et al. (Bolay H., Reuter U., Dunn A.K., Huang Z., Boas D.A., Moskowitz M.A., 2002, *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine*, Nat. Med. 8: 136-42) установили связь между аурой мигрени и болью, продемонстрировав, что CSD активирует тригеминососудистые афферентные волокна и вызывает серию кортикальных менингеальных событий, а также событий, происходящих в стволе мозга, которые согласуются с развитием головной боли. Вызванное CSD долго длящееся селективное усиление потока крови в пределах средней менингеальной артерии зависит от тригеминальной и парасимпатической активации и от проницаемости белков в пределах твердой мозговой оболочки, в частности, путем механизма, обеспечиваемого рецептором для нейрокина-1. Эти данные свидетельствуют о нейрональном механизме, благодаря которому экстрацеребральный черепной поток крови сопряжен с событиями, происходящими в мозге; этот механизм объясняет расширение сосудов во время головной боли и связывает интенсивную нейрометаболическую активность мозга с передачей головной боли тригеминальным нервом.

Ряд свидетельств позволяет предполагать вовлечение CSD в сосудисто-мозговые заболевания. Разрушение мозговой ткани во время ишемии зависит от сложной серии физиологических ответов и дегенерационных клеточных каскадов, вовлеченных в динамическую игру между различными клетками в области разрушающейся ткани. Экспериментальные исследования поддерживают концепцию, что существует ядро сильной ишемии и фокальный ишемический инсульт и что ишемическое ядро окружено областью сниженной перфузии, ишемической сумеречной зоны. В пределах ишемического ядра недостаток кислорода и доставки глюкозы приводит к быстрому истощению энергетических запасов и смерти клеток. Центральной по отношению к гипотезе нейронального спасения является концепция ишемической

сумеречной зоны. Сумеречная зона представляет собой область, где метаболическая активность подавлена, но деструкция ткани еще не является неизбежной. Этиология прогрессивного повреждения клеток и их смерти в сумеречной зоне была в определенной степени объяснена. Есть свидетельства, показывающие, что CSD играет важную роль в процессе повреждения тканей, вызванном ишемией-инфарктом. В ишемическом ядре происходит существенное увеличение концентрации внеклеточного калия. Есть предположение, что высокая концентрация калия в очаге ишемии инициирует диффузию ионов калия в прилегающую нормально перфузируемую кору и вызывает волны CSD, распространяющиеся от окружности очага к прилегающей интактной ткани во время ранних стадий фокальной ишемии. Эти CSD волны приводят к дополнительной метаболической нагрузке на так называемую интактную ткань и, таким образом, вносят вклад в рост ишемического ядра. Генерацию CSD наблюдали в течение приблизительно 2 ч периода после ишемии с последующим более коротким интервалом повышенной CSD восприимчивости, которая исчезала через 3-4 ч после входа в ишемию. Такие CSD волны, которые значительно длиннее, чем те, что наблюдаются в интактной коре, могут быть потенциально опасными, поскольку они сопровождаются дополнительным освобождением глутамата и входом кальция в нейроны. В лишенных энергии нейронах, таких, что видны в ишемической пренумбре, этого достаточно для инициации каскада клеточной смерти. Таким образом, предотвращение появления CSD в постишемический период может снизить ишемическое повреждение мозга.

Другие клинические симптомы, ассоциированные с CSD, включают внутричерепное кровоотечение и травму головы. Некоторые биохимические изменения в составе микроокружения во время травмы мозга, такие как высокие концентрации лактата и глюкозы в спинно-мозговой жидкости, наблюдаются также во время CSD. Более того, в единичных случаях CSD можно наблюдать в коре живого человека у пациентов с тяжелой травмой головы. После внутричерепного кровоотечения наблюдаются замедленные ишемические дефициты. Полагают, что CSD решающим образом вовлечена в эти замедленные ишемические дефициты (Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. Brain Res. Rev. 38, 2001, 33-60). Следовательно, блокада CSD может предотвратить долговременные последствия внутричерепного кровоотечения и ушиба головы.

Другим клиническим синдромом, ассоциированным с CSD, является транзиторная глобальная амнезия. Транзиторная глобальная амнезия характеризуется внезапной полной потерей памяти и способности к обучению, и обычно она наступает в позднем периоде среднего возраста. Такие приступы амнезии происходят, например, во время ауры мигрени, при которой наблюдались CSD. В экспериментах на животных индукция кортикальной или субкортикальной CSD может вызвать амнезию и нарушения в процессе обучения. Это показывает, что блокада CSD может быть полезной при транзиторной глобальной амнезии.

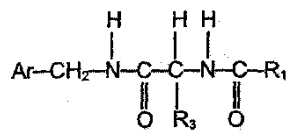
### Сущность изобретения

Не сообщалось о применении соединения формулы (IIb) для подавления CSD. Таким образом, настоящее изобретение относится к применению названных соединений формулы (IIb) для приготовления фармацевтической композиции для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли, связанной с и/или вызванной распространяющейся кортикальной депрессией (CSD), где головная боль выбрана из головной боли, вызванной сокращением мышц (натяжением), токсической головной боли, кластерной головной боли, тянущей или воспалительной головной боли, особенно хронической головной боли. Дополнительно настоящее изобретение имеет отношение к применению соединений формулы (IIb) для приготовления фармацевтической композиции для профилактики, облегчения и/или лечения всех типов болезненных состояний, ассоциированных и/или вызванных CSD, таких как (но не ограничиваясь этим), например, церебральная ишемия во время инсульта или сердечно-сосудистой хирургии, травматическое повреждение мозга, субарахноидное кровоотечение или транзиторная глобальная амнезия. Предпочтительно, но не ограничиваясь этим, это применение соединений формулы (IIb) для приготовления фармацевтической композиции для профилактики, облегчения и/или лечения хронической головной боли, ассоциированной с и/или вызванной CSD, такой как формы хронической головной боли центрального или периферического происхождения, например, такие как, но не ограничиваясь этим, кластерные головные боли, головные боли, вызванные натяжением мышц, или вторичные головные боли, ассоциированные с передозировкой лекарств, краниальные невралгии, травмы мозга и сосудистые или метаболические нарушения.

Неожиданно, применение соединений (IIb), в частности R-2-ацетамид-N-бензил-3-метоксипропионамида (SPM 927), продемонстрировало значительное подавление CSD и CSD-индуцированного освобождения пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP), на модели мигрени у животных.

Изобретение применимо к животным, в частности к млекопитающим, включая людей.

Соединение в соответствии с изобретением полезно для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли и/или состояний, ассоциированных и/или вызванных CSD, где головная боль выбрана из головной боли, вызванной сокращением мышц (натяжением), токсической головной боли, кластерной головной боли, тянущей или воспалительной головной боли, в частности хронической головной боли, и имеет общую формулу (IIb)



(IIb)

в которой Ar представляет собой фенил, который не замещен или замещен по меньшей мере одним галогеном;

R<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-Q, где Q представляет собой алкокси, содержащий 1-6 атомов углерода;

R<sub>1</sub> представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, в особенности метил.

Настоящее изобретение направлено также на фармацевтическую композицию, включающую соединение в соответствии с формулой (IIb), полезную для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли, особенно для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли и/или расстройств, ассоциированных и/или вызванных CSD, где головная боль выбрана из головной боли, вызванной сокращением мышц (натяжением), токсической головной боли, кластерной головной боли, тянущей или воспалительной головной боли.

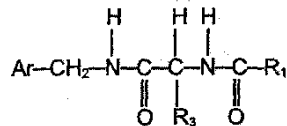
Соединение формулы (Ia) описано в патенте США № 5378729, содержание которого включено в описание путем отсылки.

Группы "низший алкил", когда применяются по одному или в комбинации с другими группами представляют собой низший алкил, включающий от 1 до 6 атомов углерода, главным образом от 1 до 3 атомов углерода, и могут быть с линейной или разветвленной цепью. Эти группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, амил, гексил и подобное.

Группы "низший алкоксил" представляют собой низший алкокси, включающий от 1 до 6 атомов углерода, главным образом от 1 до 3 атомов углерода, и могут быть с линейной или разветвленной цепью. Эти группы включают метокси, этокси, пропокси, бutoкси, изобutoкси, третичный бutoкси, пентокси, гексокси и подобное.

Термин "галоген" включает фтор, хлор, бром, йод и подобное.

Наиболее предпочтительными применяемыми соединениями являются соединения формулы (IIb)



(IIb)

в которой Ar представляет собой фенил, который не замещен или замещен по меньшей мере одной галогеновой группой;

R<sub>1</sub> представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, особенно содержащий 1-3 атома углерода;

R<sub>3</sub> представляет собой CH<sub>2</sub>-Q, где Q представляет собой алкокси, содержащий 1-6 атомов углерода, особенно включающий 1-3 атома углерода.

Наиболее предпочтительным R<sub>1</sub> является CH<sub>3</sub>.

Наиболее предпочтительным R<sub>3</sub> является CH<sub>2</sub>-Q, где Q представляет собой метокси.

Наиболее предпочтительным галогеновым заместителем является фтор.

Наиболее предпочтительные соединения включают

(R)-2-анетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид;

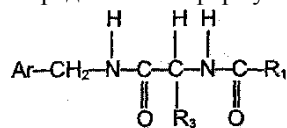
O-метил-N-ацетил-D-серин-м-фторбензиламид;

O-метил-N-ацетил-D-серин-п-фторбензиламид.

Понятно, что различные комбинации и перестановки групп Маркуша заместителей R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>, описанные здесь, рассматриваются как находящиеся в рамках изобретения. Более того, настоящее изобретение включает также соединения и композиции, которые включают один или более элементов каждой из групп Маркуша в R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>, и их различные комбинации. Таким образом, например, настоящее изобретение предусматривает, что R<sub>1</sub> может быть одним или более заместителями, перечисленными здесь выше, в комбинации с любым заместителем R<sub>3</sub>.

Соединения, применяемые в настоящем изобретении, могут включать один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в рацемической и оптически активной формах. Конфигурации вокруг каждого асимметричного углерода могут быть либо D-, либо L-формой. Специалистам хорошо известно, что конфигурации вокруг хиральных атомов могут быть описаны, как R или S в номенклатурной системе Канна-Прелога-Ингольда. Все различные конфигурации относительно каждого асимметричного атома углерода, включая различные энантиомеры и диастереоизомеры, а также рацемические смеси, предусматриваются настоящим изобретением.

В главной цепи существует асимметрия при атоме углерода, к которому присоединяются группы R<sub>3</sub> и H. Соединения настоящего изобретения представлены формулой



(IIb)

где Ar, R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> определены ранее.

Термин "конфигурация", как он применяется здесь, будет относиться к конфигурации относительно атома углерода, к которому присоединены H и R<sub>3</sub>, даже несмотря на то, что в молекуле могут быть представлены другие хиральные центры. Таким образом, когда это относится к индивидуальной конфигурации, такой как D или L, это понимается как означающее D- или L-стереоизомер относительно атома углерода, к которому присоединены H и R<sub>3</sub>. Однако это также включает все возможные энантиомеры и диастереоизомеры относительно других хиральных центров, если любой из них представлен в соединении.

Соединения настоящего изобретения направлены на все оптические изомеры, т.е. соединения настоящего изобретения являются либо L-стереоизомером, либо D-стереоизомером (относительно атома углерода, к которому присоединены H и R<sub>3</sub>). Эти стереоизомеры могут быть обнаружены в смесях L- и D-стереоизомеров, например в рацематных смесях. D-стереоизомер является предпочтительным.

Более предпочтительным является соединение формулы (IIb) в R-конфигурации, предпочтительно, по существу, энантиомерно чистое, где заместитель Ar представляет собой фенил, который не замещен или замещен по меньшей мере одной галогеновой группой; R<sub>3</sub> представляет собой CH<sub>2</sub>-Q, где Q представляет собой алкокси, включающий 1-3 атомов углерода; и R<sub>1</sub> представляет собой метил. Предпочтительно Ar представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный по меньшей мере одной галогеновой группой, которая является фтором.

В зависимости от заместителей настоящие соединения могут также образовывать соли. Все эти формы рассматриваются в рамках этого изобретения, включая смеси стереоизомерных форм.

Получение применяемых соединений описано в патентах США № 5378729 и 5773475, содержание которых включено в описание путем отсылки.

Соединения, применяемые в настоящем изобретении, которые описаны формулой (IIb), полезны как таковые или они могут применяться в форме солей из-за их основной природы, что обусловлено присутствием свободной аминогруппы. Следовательно, соединения формулы (IIb) образуют соли с широким набором кислот как органических, так и неорганических, включая фармацевтически приемлемые кислоты. Соли с терапевтически приемлемыми кислотами конечно полезны для приготовления фармацевтических композиций, поскольку повышенная растворимость в воде является крайне выгодной.

Эти фармацевтически приемлемые соли обладают также терапевтической эффективностью. Эти соли включают соли неорганических кислот, таких как соляная, йодисто-водородная, бромисто-водородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты, а также соли органических кислот, таких как винно-каменная, уксусная, лимонная, яблочная, бензойная, перхлорная, гликолевая, глюконовая, янтарная, арилсульфоновая (например, п-толуолсульфоновая, бензосульфоновая кислоты), фосфорная, малоновая кислоты и подобные.

Дополнительно настоящее изобретение направлено на способ профилактики, облегчения и/или лечения заболевания или состояния, которое описано выше, у млекопитающего, включая человека, включающий введение по меньшей мере одного соединения формулы (IIb).

Предпочтительно соединение, применяемое в настоящем изобретении, используется в терапевтически эффективных количествах.

Врач будет определять дозу настоящих терапевтических агентов, которая будет наиболее подходящей, и будет варьировать форму введения и выбирать определенное индивидуальное соединение, и, кроме того, он будет менять это при лечении в зависимости от возраста пациента, а также типа расстройства, которое лечится. В основном он будет желать начинать лечение малыми дозировками, существенно меньшими, чем оптимальная доза соединения, и понемногу увеличивать дозу до тех пор, пока не достигнет оптимального эффекта при определенных обстоятельствах. Когда композиция вводится орально, для получения того же эффекта, что и с малым количеством, вводимым парентерально, будут требоваться большие количества активного агента. Соединения применимы тем же способом, как сравнимые тера-

пептические агенты, и уровень дозировки составляет величину того же порядка, что и обычно применяемый для других терапевтических агентов.

В предпочтительном воплощении соединения настоящего изобретения вводятся в количествах примерно от 1 до 100 мг/кг веса тела в день. Этот режим дозирования может быть приспособлен врачом для получения оптимального терапевтического ответа. Пациентов, нуждающихся в этом, можно будет лечить дозировками соединения настоящего изобретения по меньшей мере 100 мг/день, предпочтительно по меньшей мере 200 мг/день, более предпочтительно по меньшей мере 300 мг/день и наиболее предпочтительно по меньшей мере 400 мг/день. Максимально пациента, нуждающегося в этом, можно лечить максимально дозировками 6 г/день, предпочтительно максимально 3 г/день, более предпочтительно максимально 1 г/день и наиболее предпочтительно максимально 400 мг/день.

В другом предпочтительном воплощении ежедневные дозировки увеличиваются, пока не достигнется предварительно определенная ежедневная дозировка, которая поддерживается при дальнейшем лечении.

В еще одном предпочтительном воплощении ежедневно может быть введено несколько отдельных дозировок. Например, в течение дня могут быть введены три дозировки, предпочтительно две дозировки в день. Наиболее предпочтительно вводить одну дозировку в день.

Еще в одном предпочтительном воплощении может быть введено количество соединений настоящего изобретения, которое обеспечивает получение концентрации соединения в плазме в нижней точке крови от 7 до 8 мкг/мл и от 9 до 12 мкг/мл (пик), рассчитанных как среднее для множества подвергнутых лечению субъектов.

Пациентов, нуждающихся в этом, можно лечить соединением настоящего изобретения по меньшей мере 1 неделю, предпочтительно по меньшей мере 2 недели, более предпочтительно по меньшей мере 8 недель. Дозировки могут быть пропорционально снижены, как показано при острой терапевтической ситуации.

Соединения формулы (IIb) могут быть введены подходящим способом, таким как оральный, внутривенный (когда они водорастворимы), внутримышечный, интратекальный или подкожный. Оральное и/или внутривенное введение предпочтительно.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть приготовлена для такого режима лечения, который описан выше, в частности для лечения дозировками, описанными выше, для получения концентраций в плазме, которые описаны выше, для периодов введения и/или способов введения, как установлено в воплощениях настоящего изобретения, описанных выше.

В другом предпочтительном воплощении способ настоящего изобретения, как он описан выше для лечения млекопитающего, включая человека, нуждающегося в этом, включает введение соединения настоящего изобретения в сочетании с введением активного агента для профилактики, облегчения и/или лечения расстройств, ассоциированных с CSD, и/или головной боли, такой как головная боль, выбранная из головной боли, вызванной сокращением мышц (натяжением), токсической головной боли, кластерной головной боли, тянущей или воспалительной головной боли. Соединение настоящего изобретения и активный агент для профилактики, облегчения и/или лечения расстройств, ассоциированных с CSD, и/или головной боли, могут быть введены вместе, т.е. в единой лекарственной форме, или могут быть введены отдельно, т.е. в отдельной лекарственной форме. Следовательно, фармацевтическая композиция настоящего изобретения может включать соединение настоящего изобретения, как определено выше, и может дополнительно включать активный агент для профилактики, облегчения и/или лечения расстройств, ассоциированных с CSD, и/или головной боли. Фармацевтическая композиция может включать единую лекарственную форму или может включать отдельную лекарственную форму, включающую первую композицию, включающую соединение настоящего изобретения, как определено выше, и вторую композицию для дополнительного агента.

Соединения настоящего изобретения могут применяться для приготовления фармацевтической композиции, как это описано выше.

Соединения формулы (IIb) могут быть введены орально, например с инертным разбавителем или с ассимилируемым съедобным носителем, или они могут быть помещены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, или они могут быть спрессованы в таблетки, или они могут быть включены непосредственно в диету. Для орального терапевтического введения активное соединение формулы (IIb) может быть включено с эксципиентами и применяться в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и подобного. Такие композиции и препараты должны включать по меньшей мере 1% активного соединения формулы (IIb). Процентное содержание соединения в композициях и препаратах может, конечно, варьировать и удобно, когда оно может составлять примерно 5-80% от веса единицы. Количество активного соединения формулы (IIb) в таких терапевтически пригодных композициях таково, что будет получена подходящая дозировка. Предпочтительно композиции или препараты в соответствии с настоящим изобретением включают примерно между 10 мг и 6 г активного соединения формулы (IIb).

Таблетки, пилюли, капсулы и подобное могут также включать следующее: связующее вещество, такое как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как двузамещенный фосфат кальция; дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и подобное; смазочный агент, такой как стеарат магния, и может быть добавлен агент, придающий сладкий вкус, такой как сахароза, лактоза или сахарин, или агенты, придающие вкус, такой как перечная мята, масло гаультерии, или агент, придающий вишневый вкус. Когда разовая лекарственная форма представлена капсулой в добавлении к материалам указанного выше типа, она может включать жидкий носитель.

Могут быть представлены другие разнообразные материалы, такие как покрытия или другая модификация физической формы разовой лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или обоими компонентами. Сироп или эликсир могут включать активное соединение, сахарозу как подслащающий агент, метил и пропилпарабензоаты в качестве консервантов, краситель и вкусовой агент, такие, что придают вкус вишни или апельсина. Конечно, любой материал, примененный для приготовления любой лекарственной формы, должен быть фармацевтически чистым и, по существу, нетоксичным в примененных количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и композиции с замедленным освобождением. Например, рассматриваются лекарственные формы с замедленным освобождением, где активный ингредиент связан с ионообменной смолой, которая необязательно может быть покрыта диффузионным покрытием-барьером для модификации способности смолы обеспечивать освобождение.

Активный компонент может быть также введен парентерально или интраперитонеально. Могут быть приготовлены дисперсии в глицерине, жидкости, полиэтиленгликолях, смесях этого и в масле. При обычных условиях хранения и применения эти препараты включают консерванты, предотвращающие рост микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимых) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления для немедленного приема стерильных инъецируемых растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой в таких пределах, чтобы легко вводиться шприцем. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть предохранена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, включая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобное), подходящие смеси этого и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, благодаря применению покрытия, такого как лецитин, благодаря поддержанию требуемого размера частицы в случае дисперсий и благодаря применению сурфактантов. Предохранение от действия микроорганизмов может быть обеспечено добавлением различных антибактериальных и антигрибковых агентов, например парабензоатов, хлоробутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и подобного. Во многих случаях будет предпочтительно включить изотонические агенты, например сахара или хлорид натрия. Продолжительная абсорбция инъецируемых композиций может быть достигнута благодаря применению в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъецируемые растворы приготавливаются путем включения активного соединения в требуемых количествах в подходящий растворитель с другими различными ингредиентами, перечисленными выше, по требованию с последующей стерилизацией фильтрованием. В основном дисперсии приготавливаются путем включения в стерильный носитель различно стерилизованного активного ингредиента, который включает основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из тех, что перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и лиофилизация плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из предварительно стерилизованного фильтрацией раствора.

Как это используется здесь, "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой и все растворители, дисперсионную среду, покрытия, антимикробный и антигрибковый агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты для фармацевтически активных веществ, которые хорошо известны специалистам. Кроме тех случаев, когда любая традиционная среда или агент не являются совместимыми с активным ингредиентом, рассматривается его применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции.

Это особенно выгодно для создания парентеральных композиций в единичной лекарственной форме или легкого введения и единообразия дозировки. Единичная лекарственная форма, как это применяется здесь, относится к физически дискретным единицам, подходящих как единичная дозировка для субъектов млекопитающих, которые подвергаются лечению; каждая единица включает предопределенное количество активного материала, рассчитанное для произведения желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с требуемым фармацевтическим носителем. Специфика новых единичных лекарственных форм изобретения диктуется и непосредственно зависит от (а) уникальных характеристик активного материала в достижении индивидуального терапевтического эффекта и (б) ограничений, присущих

мастерству составления композиций, таких как активный материал для лечения заболевания у живых субъектов, находящихся в состоянии болезни, при котором здоровье организма ухудшается, как это детально раскрыто в описании.

Основной активный ингредиент составляется для традиционного и эффективного введения в эффективных количествах с подходящим фармацевтически приемлемым носителем в единичной форме дозировки, как раскрыто выше. Единичная форма дозировки может, например, включать основное активное соединение в количествах, находящихся примерно от 10 мг до 6 г. Выраженное в пропорциях активное соединение в основном представлено в дозе примерно от 1 до 750 мг/мл носителя. В случае композиций, включающих дополнительные активные ингредиенты, дозировка определяется путем соотношения с обычной дозой и способом введения названного ингредиента.

Как он применяется здесь, термин "пациент" или "субъект" относится к теплокровному животному, предпочтительно млекопитающему, такому как, например, кошки, собаки, лошади, коровы, свиньи, мыши, крысы и приматы, включая людей. Предпочтительным пациентом является человек.

Термин "лечить" относится либо к облегчению боли, ассоциированной с заболеванием или состоянием, или к облегчению заболевания или состояния пациента.

Соединения настоящего изобретения вводятся пациенту, страдающему от упомянутого выше типа боли в эффективном для анальгезии количестве. Эти количества эквивалентны терапевтически эффективным количества, описанным выше.

Следующий пример показывает свойства SPM 927 в уменьшении боли при клиническом исследовании у животных с CSD.

Примененное вещество было SPM 927, что является синонимом для Гаркосерида. В соответствии со стандартной химической номенклатурой - это (R)-2-ацетамид-N-бензил-3-метоксипропионамид.

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

##### **Пример.**

Это исследование проведено с целью демонстрации того, что предварительное лечение SPM 927 (3 дозировки) влияет на электрофизиологические и биохимические события при модели мигрени у крыс (CSD). Было установлено, что лечение SPM 927 снижает число вызванных CSD потенциалов постоянно-го тока и уровней CGRP в крови.

##### **Материалы и методы.**

Все эксперименты на животных были проведены в соответствии с директивами Национального института здоровья по уходу и использованию лабораторных животных и одобрены Комитетом по этике национальной лаборатории центра животных, Куопио, Финляндия. Всего в эксперименте было использовано 77 взрослых крыс самцов линии Вистар, купленных в Гарланде (Нидерланды) и весящих 250-350 г. Животных содержали при стандартной температуре ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ) с контролем длительности светового дня (свет от 7 утра до 9 вечера) со свободным (*ad libitum*) доступом к пище и воде. Животные были разделены следующим образом.

##### **Группы:**

- 15 крыс, получавших SPM 927 (3 мг/кг, интраперитонеально) за 30 мин до эпизода CSD;
- 15 крыс, получавших SPM 927 (10 мг/кг, интраперитонеально) за 30 мин до эпизода CSD;
- 15 крыс, получавших SPM 927 (30 мг/кг, интраперитонеально) за 30 мин до эпизода CSD;
- 15 крыс, получавших SPM 927 (250 мг/кг, интраперитонеально) за 30 мин до эпизода CSD;
- 15 крыс, получавших носитель (2 мл/кг, интраперитонеально) за 30 мин до эпизода CSD;
- 2 ложные крысы без эпизода CSD (локальное применение NaCl) и без какой-либо обработки.

##### **Подгруппы:**

10 крыс для анализа DC-потенциала, кортикального кровотока (CBF) и pH крови,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$ , глюкозы и среднего значения артериального давления (крысы были забиты через 30 мин после CSD, мозг был немедленно заморожен);

5 крыс для введения канюли в яремную вену (для взятия образцов на анализ CGRP) и в твердую мозговую оболочку для определения кортикального CGRP иммуноунтохимическим способом (крысы были забиты через 15 мин после CSD).

Крыс анестезировали эквителином (3 мл/кг) и помещали в стереотактическую раму. Ректальную температуру поддерживали на уровне  $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$  с применением системы гомеотермического одеяла. В бедренную артерию был вставлен полиэтиленовый катетер для регистрации артериального давления и взятия образцов крови для определения pH,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$ , глюкозы. Газы в артериальной крови определяли с использованием портативного клинического анализатора (i-STAT), артериальное давление регистрировали анализатором давления крови Cardiopac II (datex-Ohmeda, Хельсинки, Финляндия), а уровень глюкозы в крови - стандартным измерителем глюкозы (Arkay, Япония). Измерения были проведены за 5 мин до и через 10 мин после эпизода CSD. Кожу вскрывали медицинским надрезом и оттягивали латерально. С помощью бура в черепе было просверлено 3 отверстия, расположенные в ряд на одной стороне. Одно из них размещалось над фронтальной корой, второе - в лобно-теменной области и третье - париетально (см. чертеж фигуры). Для регистрации CBF был использован лазерный доплеровский реги-

стратор кровотока (Oxyflow, Oxford Optronics, Великобритания), а для определения сдвигов потенциала постоянного тока (DC) неинвазивный вольфрамовый электрод был помещен на интактную твердую мозговую оболочку во фронтальное и лобно-теменное отверстия соответственно. Лазерный доплеровский регистратор кровотока был помещен в область, свободную от больших пияльных и дуральных сосудов, для минимизации вклада больших сосудов в сигнал. Для измерения DC-потенциала электрод сравнения был фиксирован на шее. CSD были вызваны односторонне путем помещения кусочка фильтровальной бумаги, пропитанной раствором KCl (3,0 М), на открытую поверхность париетального отверстия в течение 5 мин. Обработка KCl была закончена путем промывания открытой части солевым раствором и размещения там кусочка сухой фильтровальной бумаги. CBF- и DC-потенциалы регистрировали непрерывно начиная через 5 мин до CSD и заканчивая через 30 мин после обработки KCl.

Через 15 мин (n=15) после окончания 60 мин CSD эпизода крысы были глубоко анестезированы фенobarбиталом и подвергнуты транскардиальной перфузии сначала PBS, а затем 4% параформальдегидом в PBS. После перфузии супратенториальная твердая оболочка (в целом) и коронарные мозговые блоки были разрезаны и коронарные мозговые блоки были фиксированы путем пропитывания тем же фиксажем в течение 4 ч. Твердая оболочка мозга была использована как препарат-основа и была подвергнута иммуноокрашиванию для определения CGRP. Для приготовления образцов коронарных сосудов с применением криостата из блоков, которые были криопротектированы с применением 20% сахарозы в течение 48 ч и заморожены в охлажденном жидком азоте изопентане, были нарезаны криосрезы толщиной 12 мкм на стеклянных подложках или плавающие срезы толщиной 40 мкм. Коротко, после промывания PBS и блокирующей инкубации в сыворотке срезы были обработаны первичными антителами в течение 48 ч при 4°C (кроличьи анти-CGRP, Sigma RBI). Промытые срезы инкубировали с биотинилированными вторичными антителами в течение 2 ч (козьи антикроличьи, Vector Labs, CA), а затем с комплексом авидин-биотин в течение 2 ч (ABC Elite Kit, Vector Labs) и были визуализированы пероксидазой, содержащей комплекс авидин-биотин с 0,05% Ni-диаминобензидином (Ni-DAB) и 0,02% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. В заключение срезы были промыты, высушены на воздухе, покрыты покровными стеклами и проанализированы на микроскопе Leica 3000RB. Плотность иммунореактивности была определена из 3-4 срезов для каждого животного (3-4 различных микроскопических поля из твердой оболочки).

После анестезии (до CSD) в правую яремную вену был помещен катетер. Катетером было взято 0,250 мл крови для определения базовой линии. Для экспериментов по определению зависимости параметров от времени были взяты дополнительные образцы через 10-15 и 20-25 мин после инициации CSD. Образцы помещали в приготовленные пробирки Эппендорф, содержащие ингибиторы протеаз аprotинин (1000 KU, Bayer, Германия) и Pefabloc™ (1 мг/мл, Boehringer Mannheim, Германия), немедленно центрифугировали при охлаждении и хранили при -80°C. Образцы подкисляли трихлоруксусной кислотой и центрифугировали при 6000 g в течение 20 мин. Супернатант экстрагировали с применением Sep-Pak C-18 картриджей (Millipore Waters, Королевство Великобритания). Элюаты концентрировали (высушивали) и растворяли в буфере EIA. Концентрации CGRP определяли с применением коммерческого набора реактивов EIA CGRP kit (S-3006, Bachem Distribution GmbH) в соответствии с инструкциями производителя.

Все значения были рассчитаны как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD) и различия рассматривались как статистически значимые на уровне  $P < 0,05$ . Статистический анализ был выполнен с применением программного обеспечения StatsDirect. Различия между средними значениями были проанализированы путем применения одностороннего вариационного анализа (ANOVA). Для множественных сравнений с контрольной группой был применен апостериорный критерий Даннета.

#### Результаты.

Показано, что SPM 927 подавляет распространяющуюся кортикальную депрессию (табл. 1), снижает вызванное CSD высвобождение CGRP в кровь в течение времени (табл. 2).

В табл. 1 показано, что SPM 927 подавляет распространяющуюся кортикальную депрессию, т.е. снижает число потенциалов постоянного тока (DC).

Таблица 1

| Группа                                   | Число DC      |
|------------------------------------------|---------------|
| Солевой раствор (n = 10)                 | 4,5 $\pm$ 0,6 |
| SPM 927 (3 мг/кг) (n = 10)               | 4,2 $\pm$ 0,4 |
| SPM 927 (10 мг/кг) (n = 10)              | 3,3 $\pm$ 0,4 |
| SPM 927 (30 мг/кг) (n = 10)              | 3,5 $\pm$ 0,6 |
| Вальпроевая кислота (250 мг/кг) (n = 10) | 3,7 $\pm$ 0,3 |

В табл. 2 показано, что SPM 927 снижает высвобождение CGRP, вызванное распространяющейся кортикальной депрессией (CSD) (выражено как процент от базовых уровней в течение первых 25 мин после индукции CSD).

Таблица 2

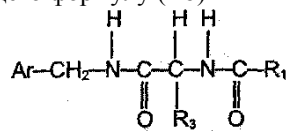
| Группа                                  | Базовая линия | 10-15 мин | 20-25 мин |
|-----------------------------------------|---------------|-----------|-----------|
| Солевой раствор (n = 5)                 | 100±0%        | 150±30%   | 190±24%   |
| SPM 927 (3 мг/кг) (n = 5)               | 100±0%        | 126±45%   | 35±7%     |
| SPM 927 (10 мг/кг) (n = 5)              | 100±0%        | 114±27%   | 66±31%    |
| SPM 927 (30 мг/кг) (n = 5)              | 100±0%        | 92±53%    | 71±12%    |
| Вальпроевая кислота (250 мг/кг) (n = 5) | 100±0%        | 56±8%     | 71±15%    |

Закключение.

Эти результаты демонстрируют, что SPM 927 полезен для лечения острой мигрени, для профилактического лечения мигрени и для лечения других форм головной боли и/или расстройств, ассоциированных с CSD.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения, имеющего формулу (IIb)



(IIb)

в которой Ar является фенилом, не замещенным или замещенным по меньшей мере одной галогеновой группой;

R<sub>3</sub> является CH<sub>2</sub>-Q, где Q является алкокси, содержащим 1-6 атомов углерода; и

R<sub>1</sub> является алкилом, содержащим 1-6 атомов углерода; или

его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли, связанной с и/или вызванной распространяющейся кортикальной депрессией (CSD), и/или болезненных состояний, связанных с и/или вызванных распространяющейся кортикальной депрессией, где головная боль выбрана из головной боли, вызванной сокращением мышц (натяжением), токсической головной боли, кластерной головной боли, тянущей или воспалительной головной боли.

2. Применение по п. 1, в котором Ar является незамещенным фенилом.

3. Применение по п. 1, в котором галогеном является фтор.

4. Применение по любому из пп. 1-3, в котором R<sub>3</sub> является CH<sub>2</sub>-Q, где Q является алкокси, содержащим 1-3 атома углерода.

5. Применение по п. 1, где соединение формулы (IIb) является

(R)-2-ацетиламино-N-бензил-3-метоксипропионамидом;

O-метил-N-ацетил-D-серин-m-фторбензиламидом;

O-метил-N-ацетил-D-серин-p-фторбензиламидом или

их фармацевтически приемлемой солью.

6. Применение по п. 5, где соединение является, по существу, энантиомерно чистым.

7. Применение по любому из предшествующих пунктов, где головная боль является хронической головной болью.

8. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция получается для лечения дозами соединения по меньшей мере 100 мг/день, предпочтительно по меньшей мере 200 мг/день, более предпочтительно 300 мг/день и наиболее предпочтительно по меньшей мере 400 мг/день.

9. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция получается для лечения дозами соединения максимально 6 г/день, предпочтительно максимально 3 г/день, более предпочтительно максимально 1 г/день и наиболее предпочтительно максимально 400 мг/день.

10. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция получается для лечения увеличивающимися ежедневными дозами до достижения предварительно заданной ежедневной дозы, которая поддерживается во время дальнейшего лечения.

11. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция получается для лечения тремя дозами в день, предпочтительно двумя дозами, более предпочтительно одной дозой в день.

12. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция получается для введения, приводящего к концентрации соединения в плазме крови 7-8 мкг/мл (минимум) и

9-12 мкг/мл (пик), рассчитанной как среднее для множества субъектов, подвергнутых лечению.

13. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция получается для лечения по меньшей мере в течение одной недели, предпочтительно по крайней мере в течение двух недель, более предпочтительно по меньшей мере в течение четырех недель и наиболее предпочтительно в течение по крайней мере восьми недель.

14. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция получается для орального введения.

15. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция включает дополнительный активный агент для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли и/или связанных с CSD расстройств.

16. Применение по п.15, где фармацевтическая композиция включает единую лекарственную форму или раздельную лекарственную форму, содержащую первую композицию, включающую соединение, охарактеризованное в любом из пп.1-6, и вторую композицию для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли и/или связанных с CSD расстройств.

17. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция получается для введения млекопитающему.

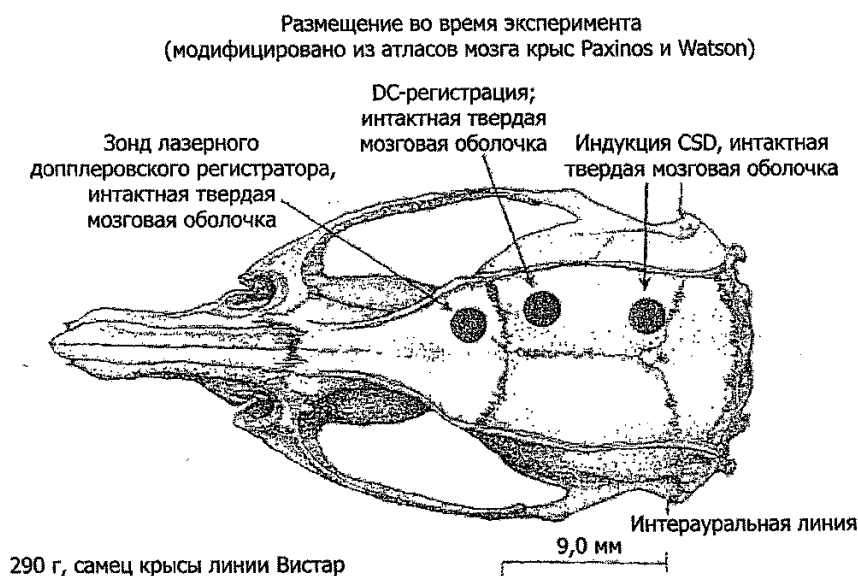
18. Применение по п.17, где фармацевтическая композиция получается для введения человеку.

19. Фармацевтическая композиция, которая включает:

(а) соединение, охарактеризованное в любом из пп.1-6; и

(б) дополнительный активный агент для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли и/или связанных с CSD расстройств.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, которая представляет собой единую лекарственную форму или раздельную лекарственную форму, содержащую первую композицию, включающую соединение, охарактеризованное в любом из пп.1-6, и вторую композицию для профилактики, облегчения и/или лечения головной боли и/или связанных с CSD расстройств.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2